Chem.
430
e

Chem. 430 e

Chem. 430 e

= 00

CONSTITUTION, VERTHEILUNG

UND

WIRKUNG CHEMISCHER KOERPER.

AELTERE UND NEUERE ARBEITEN

VON

PAUL EHRLICH
a. o. PROFESSOR A. D. UNIVERSITÄT IN BERLIN.

LEIPZIG
VERLAG VON GEORG THIEME
1893.

gd 164/1492
50A

Bayerische
Staatsbibliothek
München

Bayerische
Staatsbibliothek
München

Herrn Geheimrath

Prof. Dr. Robert Koch

in dankbarer Verehrung

gewidmet.

Vorwort.

Die Arbeiten, die ich in diesem Hefte veröffentliche, stellen einen vorläufigen Abschluss vieljähriger Bemühungen dar, die ein bis dahin kaum gepflegtes Grenzgebiet von Chemie, Biologie und Therapie betreffen. Ich stellte mir die Aufgabe, die Beziehungen, welche zwischen Constitution und der Wirkung chemischer Körper bestehen, schärfer als bisher zu präcisiren. Ich glaube in den Vertheilungsgesetzen das zwischen Ursache und Wirkung vermittelnde Glied aufgefunden zu haben.

Nach meinen Untersuchungen ist die Vertheilung, d. h. die elective Verwandtschaft zu bestimmten Organen und Systemen eine Function der chemischen Constitution. Zum Nachweis dieses Gesetzes eignen sich einerseits Körper, die wie die Farbstoffe an und für sich leicht erkennbar sind und anderseits solche, welche die Cocain, Cumarin, Vinylamin, Paraphenylendiamin eigenartige und specifische Organveränderungen hervorrufen.

Im ersten Theil der Sammlung finden sich einige frühere Untersuchungen, die mit den neueren Arbeiten in einem engeren und genetischen Zusammenhange stehen. Es lag mir daran, diese in verschiedenen Zeitschriften verstreute Mitteilungen durch eine zusammenfassende Publication leichter zugängig zu machen, um so mehr, als ich hoffe, dass die Mehrzahl derselben noch jetzt Interesse besitzen dürfte.

Ueber provocirte Fluorescenzerscheinungen am Auge.

(Deutsche medicinische Wochenschrift 1882, No. 2—4.)

Wenn auch in den letzten Jahren vielfache Untersuchungen über die Stoffwechselverhältnisse des Auges angestellt sind, so harren doch noch manche Fragen von hoher Bedeutung einer endgültigen Entscheidung. Ich meine hier zunächst die Frage nach den Quellen des Humor aqueus, der schon an und für sich als der grösste Binnensee des Auges eine eingehende Betrachtung verdient. Ist er es doch, der im gewissen Sinne von ausschlaggebender Bedeutung für die Constanz des Augendruckes ist (Leber), und wäre es geradezu überflüssig, jetzt, wo die Wichtigkeit der Filtration im Iriswinkel für die Genese des Glaucoms allgemein anerkannt ist, die Nützlichkeit, ja Nothwendigkeit solcher Untersuchungen eingehender begründen zu wollen. Wenn dennoch, trotz der regen Arbeit gerade der letzten Jahre, noch immer kein befriedigender Abschluss erreicht ist und wir geradezu noch an der Pforte der Erkenntniss stehen, so liegt dies ausschliesslich an dem Mangel vollkommen befriedigender Methoden.

In der That dürften die Maassnahmen, die von gewissen Autoren angewandt sind, als viel zu eingreifend angesehen werden, um in so subtile Verhältnisse klaren Einblick gewähren zu können. Es muss doch, um gleich ein extremes Beispiel zu wählen, gerechte Verwunderung erwecken, wenn ein Ophthalmologe von Fach (Deutschmann) an einem Auge, an dem die Iris sammt den Ciliarfortsätzen ausgerissen, an dem die schwersten Destructionen stattgefunden, und an dem die gequollene Linse Hornhaut und Retina berührt, hieran Studien über „normale Secretionsverhältnisse“ anstellt. Auch die Einführung von Troikaren und druckmessenden Apparaten und deren

längeres Verweilen kann, wie ich später zeigen werde, Anlass zu Störungen des normalen Verhaltens geben. Von diesem Gesichtspunkt aus ist die Methode, die jüngst von Ulrich in Anlehnung an die Versuche von Knies und Memorsky angegeben ist, bei weitem vorzuziehen. Dieselbe besteht darin, den Thieren grössere Mengen von Ferrocyankalium subcutan beizubringen, das Auge nach längerer Zeit, $1^1/_2$—$2^1/_2$ Stunden, zu exstirpiren und durch Behandlung mit Eisenchlorid die Topik der Verbreitung des Blutlaugensalzes festzustellen. Wenn nun auch unzweifelhaft dieser Weg einen grossen Fortschritt unserer ophthalmo-physiologischen Technik darstellt, so lässt sich doch nicht verkennen, dass ihr mindestens gewisse Mängel anhaften, die eine weitere Controle wünschenswerth erscheinen lassen. Ich habe hierbei nicht sowohl die grossen Mengen des subcutan einzuführenden Salzes im Auge, die auch bei der Anwendung einer zehnprocentigen Lösung die Injection von 30—80 Ccm. erheischen. Auch auf den Umstand, dass bei der Härtung und Fixirung des Blutlaugensalzes Retractionen in den Geweben, z. B. in der Iris stattfinden können, würde ich kein zu grosses Gewicht legen wollen. Vielmehr sehe ich den Hauptnachtheil der von Ulrich angewendeten Methode darin, dass sie uns fertige Zustände, nicht aber ihre Genese giebt. In der That ist bei der schnellen Säfteströmung des Auges ein Zeitraum von $1^1/_2$ bis $2^1/_2$ Stunden, wie ihn Ulrich bei seinen (subcutanen) Versuchen fast ausschliesslich angewandt zu haben scheint, ein excessiv langer, und ist hierdurch die Möglichkeit gegeben, dass verschiedenartige Diffusions- und Resorptionsverhältnisse in Action treten, die an und für sich mit der primären Saftströmung wenig oder gar nichts zu thun haben. In wie weit die Deutung, die Ulrich seinen Bildern gegeben hat, eine berechtigte ist, muss dahingestellt bleiben, und wäre es in dieser Beziehung von höchster Bedeutung, nicht sowohl die Endresultate ins Auge zu fassen, als die Anfänge einer Analyse zu unterwerfen.

Im Folgenden werde ich eine Methode auseinandersetzen, welche gestattet, einem Theil dieser Forderungen nachzukommen. Dieselbe ermöglicht es, am lebenden Thiere, ohne weiteren Eingriff die Circulationsverhältnisse in der Vorderkammer der directen Beobachtung zugänglich zu machen, sie in ihren ersten Anfängen wahrzunehmen und ihren weiteren Verlauf zu verfolgen. Als einen weiteren Vortheil dieser meiner Methode möchte ich noch betonen, dass sie, als vollkommen unschädlich auch geeignet erscheint, am Menschen angewandt zu werden und so vielleicht berufen ist, gewisse Fragen der menschlichen Pathologie lösen zu helfen.

Bevor ich zur Schilderung der Versuche übergehe, möchte ich einige orientirende Bemerkungen vorausschicken. Wie an jedem Orte, erfolgt auch am Auge der Stoffwechsel in der Weise, dass das Serum des Blutes, sei es mit allen seinen Bestandtheilen, sei es nur mit einem gewissen Theile derselben, in die Gewebe ein- und in entsprechender Menge austritt. Als einfache Erhöhung des Stoffwechsels würde man dann den Zustand betrachten müssen, in dem die Menge des Serums, die in der Zeiteinheit die Gewebe passirt, grösser ist als in der Norm.

Dass bei einer solchen einfachen Erhöhung eine Erweiterung der im Gewebe befindlichen präformirten Wege stattfindet, lässt sich a priori nicht leugnen; welchen Grad dieselbe jedoch erreicht, wird wesentlich von der Natur des durchströmten Gewebes abhängen. Sie wird bei harten Geweben, Knochen, auf Null reducirt sein, und bei ganz weichen, z. B. im Glaskörper, höhere Grade erreichen können.

Wenn diese Prämissen richtig sind, so wird aus ihnen folgen, dass man sich von der Intensität des Stoffwechsels gewisser Organe direct überzeugen könnte, wenn es gelänge, das Serum innerhalb der Gewebe der Betrachtung im Lebenden zugänglich zu machen. Gerade das Auge schien wegen seiner Durchsichtigkeit zu derartigen Versuchen aufzufordern, und war es ein nahe liegender Gedanke, Farbstoffe in Anwendung zu ziehen, um durch sie die gewünschte Sichtbarkeit des Serums zu erhalten. Ebenso konnte man sich a priori sagen, dass alle Farben, die erst im durchfallenden Lichte als solche erscheinen, für diese Zwecke nicht recht geeignet seien. Es fehlt eben im normalen Auge der für ihre Erkenntniss nothwendige helle Hintergrund, und wären auch bei albinotischen Augen ganz colossale Dosen Farbstoff nöthig, um eine deutliche und markante Färbung der Augenmedien zu erzielen. Es ist wohl kaum nöthig, diese so einfachen Verhältnisse noch des Ausführlichen zu erörtern, und möchte ich — vielleicht zum Ueberfluss — noch erwähnen, dass, wie die alltägliche Erfahrung lehrt, auch bei sehr intensivem Icterus weder die directe Beobachtung des Auges, noch die ophthalmoskopische Untersuchung irgend etwas Nennenswerthes ergiebt. Auch bei den so vielfach ausgeführten Versuchen, Thieren grosse Mengen von Farbstoffen, insbesondere Indigokarmin zuzuführen, ist, soweit ich sehe, nie eine auffällige Erscheinung am Auge wahrgenommen worden.

Wenn so schon a priori die Anwendung derartiger Pigmente wenig Aussicht auf Erfolg bot, so schien im Gegensatz hierzu die Gruppe der fluorescirenden Farbstoffe günstigere Chancen darzubieten,

da dieselben gerade im auffallenden Lichte erkennbar und für sie der dunkele Hintergrund des Auges die beste Folie abgiebt. Als Vertreter dieser Farbengruppe wählte ich das Fluorescëin. Dasselbe, die Muttersubstanz des allgemein bekannten Eosins, ist von Bayer entdeckt und wird durch Zusammenschmelzen von Phthalsäure und Resorcin erzeugt. Es ist von schwach sauerer Natur und daher im Stande, mit Alkalien, sich zu meist leicht löslichen Verbindungen zu vereinigen. Die Lösung des Fluorescëin ist in concentrirtem Zustande dunkelroth, ohne Fluorescenz; beim Verdünnen wird sie im durchfallenden Lichte gelbroth, dann gelb und zeigt dabei eine prachtvolle gelbgrüne Fluorescenz, die viel Aehnlichkeit mit derjenigen des Uranglases hat. Die Fluorescenz erhält sich auch noch in ausserordentlich verdünnten Lösungen, und selbst dann, wenn die Flüssigkeit in durchfallendem Lichte längst farblos geworden ist, zeigt sie in auffallendem Lichte noch einen grünlichen Schimmer, der an die Färbung gewisser Alpenseen erinnert. Um die geradezu erstaunlichen Eigenschaften dieses Körpers zahlenmässig zu erhärten, möchte ich anführen, dass nach den Bestimmungen von Durand und Huguenin noch eine Lösung eines Theiles Fluorescëin in 2 Millionen Theilen Wasser fluorescent ist, und dass somit ein Gramm Farbstoff erst in Quanten, die 2000 Kilogramm übertreffen, sich der Wahrnehmung entzieht. Es geht aus diesen Daten hervor, dass ausserordentlich geringe Quantitäten des Farbstoffes genügen müssen, um dem Blutserum Fluorescenz zu verleihen, und dass für den erwachsenen Menschen 1 Gramm schon eine überreiche Dose darstellt. Weiterhin möchte ich hinzufügen, dass die betreffende Substanz durchaus unschädlich ist. Bei meinen Thierversuchen habe ich — trotzdem ich häufig colossale Dosen anwendete und derartige Versuche öfter bei demselben Thiere anstellte — nie eine toxische oder nur nachtheilige Wirkung beobachtet.

Das von mir angewandte Präparat war von der badischen Anilin- und Sodafabrik in Stuttgart bezogen, die es unter dem Namen „Uranin“ in den Handel bringt. Es ist — so weit ich erfahren — die Ammoniakverbindung des Fluorescëin und in Wasser leicht löslich. Ich verwandte zur subcutanen Injection eine sehr concentrirte und daher entschieden Schmerz erregende Lösung, die auf 250 Theile Wasser 50 Gramm Uranin enthielt.

Meine Versuche habe ich ausschliesslich an Kaninchen angestellt, die ja auch von den früheren Untersuchern mit Vorliebe zur Entscheidung dieser Fragen benutzt worden sind. An erster Stelle habe

ich mir die Frage vorgelegt, in welcher Weise nach Punction der Hornhaut die Regeneration des Kammerwassers erfolge.

Ich verfuhr zu diesem Zweck derart, dass ich mässig hohe Gaben Fluorescëin (2 Ccm. für ein grosses Thier) injicirte und dann, wenn ein leichter Icterus die Resorption anzeigte — es geschieht dies binnen wenigen Minuten — die Paracentese ausführte. Schon nach $^1/_4$ bis $^1/_2$ Minute sieht man dann am Pupillarrande, bald nur an einer Stelle, bald am ganzen Umfange, eine intensiv leuchtende Grünfärbung, die sich binnen kurzer Zeit im Pupillargebiet verbreitet und binnen 2, höchstens 3 Minuten das ganze Kammergebiet erfüllt. Hervorheben möchte ich besonders, dass die hierbei secernirte, intensiv leuchtende Flüssigkeit specifisch schwerer ist als normales Kammerwasser und dass dies, zumal bei unvollständiger Entleerung der Kammer, in der Bildung eines grün leuchtenden Hypopyon zu Tage tritt. Noch besser überzeugt man sich hiervon bei solchen Fällen, in denen die Secretion zunächst am oberen Pupillarrande sich zeigt. Man hat dann nicht selten Gelegenheit, einen leuchtenden Tropfen, entsprechend den Gesetzen der Schwere, sich im dunklen Pupillargebiet senken zu sehen.

Aus diesem leicht auszuführenden und geradezu nicht zu verfehlenden Versuche ergiebt sich ohne weiteres, dass bei der Regeneration des Kammerwassers zunächst die Vorderfläche der Iris vollkommen unbetheiligt ist und dass diese ausschliesslich von der hinteren Kammer aus erfolgt.

Eine weitere Frage wäre die, welchen Orten die secernirte Flüssigkeit entstamme. Die Ulrich'schen Befunde eröffneten die Möglichkeit, dass ein Theil der transsudirten Flüssigkeit dem Glaskörper (resp. den Gefässen der Choroidea) entstamme und durch die Zonula Zinni in die hintere Kammer gelange. Der von mir angeführte Versuch spricht, wie ich meine, ganz entschieden gegen eine solche Annahme. Zunächst möchte ich anführen, dass das Kammerwasser in der Intensität der Färbung vollkommen — wie mich dies specielle Versuche lehrten — mit derjenigen des gleichzeitig entleerten Blutserums übereinstimme und es sich dergestalt als directes Transsudat aus dem Blute charakterisire. Weiterhin spricht gegen die erwähnte Annahme auch die Schnelligkeit, mit der diese Vorgänge sich abspielen, indem man 5—6 Minuten nach Einführung des Farbstoffes das Auge von leuchtend grünem Kammerwasser erfüllt sehen kann. Wenn man nun noch hiervon die zur Resorption des Farbstoffes nöthige Zeit mit 2 bis 3 Minuten in Abrechnung bringt: so spielt sich der eigentliche Vorgang der Secretion in so kurzer Zeit ab, dass es sich — wenigstens nach den jetzt herrschenden Anschauungen über

Diffusion und Transsudation — nicht um das Passiren eines oder gar zweier organischer Filtermembranen handeln könne. Offenbar kommt hier nur die Secrêtion oberflächlich gelegener Gefässe, insbesondere wohl der des Corpus ciliare in Betracht, die unter dem Einfluss der Druckentlastung in erhöhtem Maasse erfolgt,

Nachdem ich durch den geschilderten Versuch, der sich wegen der Leichtigkeit der Ausführung, der Sicherheit des Gelingens und der weithin sichtbaren Prägnanz der Erscheinungen als Vorlesungsversuch in hohem Maasse eignet, über die Regeneration des Kammerwassers bei der Paracentese in's Klare gekommen, legte ich mir die Frage vor, ob auch in der Norm der gleiche Modus maassgebend wäre. Mancherlei sprach hiergegen, insbesondere der Umstand, dass sich das, nach der Punction erscheinende Kammerwasser durch höheren Eiweissgewalt und Gerinnungsfähigkeit vom normalen unterscheide.

Ich ging nun dazu über, am intacten Auge durch Fluorescëin die Ernährungsverhältnisse zu untersuchen. Zunächst noch einige technische Vorbemerkungen. Da offenbar der Stoffwechsel in der normalen Vorderkammer ein relativ träger ist, schien es a priori geboten, die geringe Menge Flüssigkeit, die in der Zeiteinheit in die Kammer einströmt und sich hier mit dem relativ beträchtlichen Quantum des vorhandenen Humor aqueus mengt, durch eine möglichst intensive Färbung der Beobachtung zugänglich zu machen. In der That habe ich auch gefunden, dass eine gewisse Uebersättigung des Blutes mit dem Farbstoff insbesondere da, wo es sich um Anfangsbeobachtungen handelt, von entschiedenem Vortheil ist, und darum bei kleinen Thieren 2, ja auch 4 Cc, bei mittelgrossen 4, bei grossen 6 bis 8 Cc injicirt.

Auch die Grösse und das Alter der Thiere ist nicht ganz gleichgültig. So sah ich bei kleinen (jungen) Thieren mehrfach nach 5, häufig 6 bis 7 Minuten nach vollendeter Injection das charakteristische Phänomen auftreten, während bei grossen Thieren der früheste Termin 8 Minuten betrug. Weiterhin verzögert sich insbesondere bei letzteren der Eintritt des Phänomens gar nicht selten ganz beträchtlich, derart dass ich häufig 14, 15, 17, ja einmal sogar 22 Minuten darauf warten musste. Worin derartige Differenzen begründet seien, lässt sich für den Einzelfall nur selten mit Sicherheit eruiren, da verschiedene Factoren, die Art und Weise der Injectionen, der Kräftezustand des Thieres im Allgemeinen und derjenige der Circulationsapparate im Speciellen hierbei in Betracht kommen. Um hieraus resultirende Fehlschlüsse zu vermeiden, empfiehlt es sich, das Zeichen der genügenden Resorption, den Icterus, in's Auge zu fassen, und

überzeugt man sich dann — bei einem genügend grossen Versuchsmaterial — von den in Frage kommenden physiologischen und individuellen Schwankungen. Constant scheint zu sein, dass mit zunehmendem Alter die Circulation im Kammergebiete abnehme und sich bei ausgewachsenen Thieren — individuell — sehr stark erniedrigen könne.

Ich gehe nun endlich zur Schilderung des Hauptversuchs über. Hat man einem Thiere die genügende Dosis Fluorescëin injicirt, so sieht man nach gewisser Zeit plötzlich im Pupillargebiet eine senkrecht verlaufende, schwach grünlich gefärbte Linie auftauchen, die eine Art Pulsation zeigt, indem sie in schneller Aufeinanderfolge heller und dunkler wird, ja sogar momentan verschwinden kann. Ist in diesem Zeitpunkt auch die Beobachtung der Linie durch die schwache Färbung und das Flimmern eine ziemlich heikle, so ändert sich dies binnen kurzer Zeit; die Färbung wird intensiver, die Contouren schärfer, und man kann nun mit Leichtigkeit bestimmen, dass es sich um eine Linie handele, die vertical gestellt und entsprechend der Hornhaut gekrümmt sei, anscheinend in ihr liegt. Was die Ausdehnung der Linie nach der Peripherie hin betrifft, so habe ich zunächst am oberen Theile constatirt, dass sie bald linear fast bis zum Scleralborde hinanreicht, oder dass sie sich in wechselnder Höhe in 2 nach aussen krümmende Schenkel theilt, die zwischen sich ein mattgrün leuchtendes Feld fassen, dessen Form naturgemäss die eines sphärischen Dreiecks ist. Der Verlauf der Schenkel ist gewöhnlich kein symmetrischer, indem der vordere (der Nickhaut zugewandte) meist ziemlich steil aufsteigt, der hintere dagegen in flachem Bogen dem Rande der Sclera zustrebt. Die Verfolgung des unteren Theiles der Linie bietet manche (optischen) Schwierigkeiten. Gewöhnlich scheint sie nicht bis zum Scleralrande heranzugehen, sondern schon eher, etwa in der Höhe des unteren Pupillenrandes ohne Besonderheiten zu enden. Einige Male habe ich allerdings die Linie in voller Entwickelung nach unten hin bis zum Cornealfalze sich erstrecken sehen.

Beobachtet man das Phänomen einige Zeit hindurch, so überzeugt man sich bald, dass an ihm eigenthümliche Form- und Ortsveränderungen vorkommen. Das, was zunächst als schmale Linie erschien, kann sich binnen kurzer Zeit in ein breites Band umwandeln, das bald scharf contourirt ist, bald verwaschen in die Umgebung übergeht. Wo man eben noch ein derartiges Band gesehen, sieht man plötzlich 2 Streifen, die von einander durch eine schmale dunkele Zone getrennt sind, gleich als ob das ursprüngliche System in 2 symmetrische Theile zerlegt wäre.

Lineare Endigung und solche mit divergirenden Schenkeln wechseln mit einander ab, und ist es gerade die letztere Form, die ihrerseits Anlass zu den mannigfaltigsten Metamorphosen bietet. Der Scheitel des Dreiecks, der Divergenzpunkt der Sicheln, steigt auf und ab, und ändern sich diese selbst in Form und Breite, Begrenzung und Farbe.

Auch der Ort, an dem die geschilderten Erscheinungen sich abspielen, ist kein constanter, sondern ebenfalls einem Wechsel unterworfen. Am leichtesten überzeugt man sich hiervon bei rein linearer Anordnung der Linie; man sieht dann die Linie — bald schneller, bald langsamer und stets vertikal bleibend von der Hornhautmitte nach vorn bis etwa in die Gegend des Randes der mittelweiten Pupillen wandern und sodann wiederum auf ihren alten Platz zurückkehren.

Nun noch einige Worte über das Verhalten der Hornhaut bei diesem Vorgange. Kurze Zeit nachdem die Linie deutlich geworden, sieht man eine eigenthümliche Farbenveränderung der Hornhaut. Betrachtet man ein derartiges Auge, so überzeugt man sich, dass die Hornhaut in eine mattgrüne vordere und eine hintere dunkle Zone getheilt ist und dass die Trennungslinie beider durch die beschriebene leuchtend grüne Linie eingenommen wird. In wenigen Sekunden kann sich das Verhältniss umkehren, es kann nun die hintere Zone die fluorescente, die vordere die anscheinend farblose sein. Auch die dritte Möglichkeit, dass beide Hälften der Hornhaut, sei es mit gleicher, sei es mit wechselnder Intensität fluoresciren, ist eine häufige in gewissen Perioden constant zu beobachtende Erscheinung.

Das Syndrom der angeführten Erscheinungen lässt sich in der geschilderten Mannigfaltigkeit durch längere Zeit, 60 Minuten und mehr verfolgen; wenn auch im Laufe der Zeit die Beobachtung sich immer mehr und mehr erschwert. Es begründet sich dies darin, dass kurze Zeit nach dem Auftreten der Linie Fluorescenz im Kammerwasser auftritt und diese sich im weiteren Verlaufe langsam, aber constant steigert und so die Wahrnehmung von Fluorescenzerscheinungen an der Hornhaut immer schwieriger wird. Bildung eines grün leuchtenden Hypopyon kommt, wie ich schon jetzt erwähnen will, nie beim normalen Thiere vor, sondern ist die Färbung des Kammerwassers stets eine gleichmässig vertheilte.

Fragen wir nun nach der Bedeutung der Linie, so kommt es an erster Stelle darauf an, zu entscheiden, an welchem Orte sie gelegen sei. Dass sie mit der Hornhaut im engsten Connex stehe, brauche ich nach dem Gesagten kaum zu erörtern; ihre deutliche Krümmung, ihr Wandern im Gebiete der Cornea sprechen mit Evidenz hierfür.

Die Möglichkeit, dass sie etwa auf der Vorderfläche der Hornhaut gelegen und durch fluorescirende Thränenflüssigkeit bedingt sei, liess sich durch einfaches Abspülen ausschliessen. Auch im Corneagewebe selbst ist sie nun gelegen, wie folgender Versuch zeigt: Punktirt man bei einem Fluorescëin-Kaninchen zur Zeit, wo die Linie vollkommen zur Entwickelung gekommen, die Vorderkammer, so sieht man mit dem Abfluss des Humor aqueus augenblicklich die Linie verschwinden. Es geht hieraus hervor, dass die Linie nicht in der Hornhaut, sondern unmittelbar hinter ihr, im angrenzenden Kammerwasser gelegen sei. Noch auf eine andere schonendere Weise kann man sich hiervon überzeugen. Drückt man mit einem Sondenknopf auf die Linie, so weicht sie in Bogenformen aus und kehrt dann, wenn der Druck aufhört, unter eigenthümlichen Wirbelbewegungen, wie sie nur in Flüssigkeiten auftreten können, in ihre frühere Lage zurück. Weiterhin möchte ich noch erwähnen, dass der schnelle Wechsel der Erscheinungen, wie er am lebenden Auge zu beobachten, nur mit einer solchen Auffassung vereinbar ist; es ist schlechterdings unmöglich, dass Derartiges in einem Gewebe, zumal einem so dichten wie dem der Hornhaut vor sich gehe.

Eine weitere Frage war die, von welchen Momenten die verticale Stellung der Linie abhängig zu machen sei. Zunächst konnte man daran denken, dass es vielleicht die Nickhaut wäre, die durch ihre Bewegungen einen derartig „richtenden“ Einfluss auf die Strömungen der Vorderkammer ausübe. Dem ist jedoch nicht so, da man häufig die Linie auftreten sieht, ohne dass auch nur eine Nickbewegung erfolgt ist. Dennoch erschienen weitere Beweise wünschenswerth; ich habe darum einerseits die Nickhaut exstirpirt und andererseits das Auge luxirt und in beiden Fällen die Linie in vollkommen typischer Weise auftreten sehen. Weiterhin spricht auch ein gleich zu erwähnender Suspensionsversuch gegen eine solche Annahme.

In Rücksicht darauf, dass die Linie stets vertical verläuft, war es möglich, dass hierfür der Schwerkraft eine gewisse Rolle zukäme. Gelegentlich einer anderen Fragestellung kam ich zu einem hierfür entscheidenden Versuch. Ich wollte sehen, welchen Einfluss Blutstauung auf die Secretionsverhältnisse des Auges ausübe, und suspendirte daher nach Salathé Kaninchen an den Hinterbeinen; die Injection war unmittelbar zuvor erfolgt. Nach gewöhnlicher Zeit hatte sich ebenfalls eine Linie ausgebildet, die nun auch wiederum vertical verlief und in ihrer Richtung der Verbindungslinie der beiden Augenlidwinkel entsprach. Es schien dieser Versuch zunächst für die eben discutirte Annahme zu sprechen, jedoch hielt es leicht, die hierbei

mitspielende Fehlerquelle zu eruiren. Es genügte mit einer Nadel, an der Fluorescëinlösung angetrocknet, am hangenden Thier die Cornea parallel der Linie zu ritzen. Brachte man nun das Thier in seine gewöhnliche Haltung, so sah man beide Linien wiederum vertical (id est senkrecht zur Verbindungslinie der Augenwinkel) verlaufen. Es geht aus diesem Versuche hervor, dass bei der Suspension der Thiere eine Raddrehung des Auges (um 90°) eintritt, und dass somit nicht die Schwerkraft, sondern präformirte Einrichtungen des Auges für die Genese der Linie maassgebend sind.

Von diesem Gesichtspunkte legte ich mir die Frage vor, ob nicht etwa der Theil der Iris, der topographisch in nächster Beziehung zur Linie stände, auch für ihre Entstehung von Einfluss sei. Es schien geboten, hierzu eine Iridectomie auszuführen und zwar am oberen vorderen Quadranten in der Nähe der verticalen Trennungslinie. Durch die Freundlichkeit des Herrn Dr. Uhthoff hatte ich Gelegenheit, an 2 derartig operirten Thieren Versuche anstellen zu können. Dieselben ergaben, dass auch hier die Linie in vollkommen typischer Weise sich einstellte, und war somit die aufgeworfene Frage im verneinenden Sinne erledigt.

Endlich führte mich eine Beobachtung, die ich seitdem wiederholt machen konnte, der richtigen Deutung zu. Bei einem Fluorescëin-Kaninchen sah ich zur Zeit, als die Linie schon entwickelt, die Cornea anscheinend noch farblos war, in ihr sowohl im vorderen (nasalen), als hinteren Theile grüne Wolken auftauchen, die der Linie zustrebend und schliesslich in sie übergehend das Hornhautgebiet schnell in entgegengesetzter Richtung durchzogen. Es führte diese Wahrnehmung naturgemäss zur Annahme, die Linie als den Ausdruck eines Flüssigkeitswirbels anzusehen, der durch das Zusammentreffen zweier opponirter Ströme gebildet würde. Von welchen Orten diese ausgingen, konnte der ganzen Sachlage nach kaum zweifelhaft sein, es konnte sich der ganzen Sachlage nach nur um die Irisperipherie handeln, und sprach neben vielem anderen insbesondere der Umstand hierfür, dass die Färbung der Hornhaut, wo vorhanden, stets bis zum Rande heranreiche. Ich bin daher der Ansicht, dass sich an der Irisperipherie zwei Secretionscentren, ein vorderes nasales und ein hinteres, dem Ohre zugewandtes befinden; dass von ihnen die Flüssigkeit mit einer gewissen Kraft und in bestimmter Richtung auf die Hinterfläche der Descemetiana geworfen wird und dass sich hier der Strom in streng horizontaler Richtung fortbewegt. Da wo die Strömungen aufeinandertreffen, zeigen sich die geschilderten Wirbelphänomene, die den Ort anzeigen, an dem die Flüssigkeiten in die

Tiefe der Vorderkammer übertreten. Was die Ausdehnung dieser, der Secretion des Humor aqueus vorstehenden Centren betrifft, so nehmen sie durchaus nicht die ganzen entsprechenden Hälften der Irisperipherie ein, sondern bleiben mit ihren oberen und unteren Theilen, mit letzteren um ein Beträchtlicheres, vom verticalen Meridian entfernt.

Diese Annahme erklärt alle die geschilderten Erscheinungen auf's Beste. Erfolgt zum Beispiel in der ganzen Breite der Ströme die Secretion in der gleichen Intensität, so wird der, durch ihr Zusammentreffen bedingte Wirbel die Form einer Linie haben müssen. Eine zweite Art des Wirbels, die durch die, nach oben divergenten Schenkel charakterisirt ist, begründet sich darin, dass in der Breite der Strömungen von oben nach unten eine Abschwächung in der Secretionsintensität stattfindet, deren Abschätzung durch die Form der resultirenden Curven ermöglicht ist. Das Wandern der Linie nach vorn beruht wohl stets auf einer relativen Erhöhung des hinteren Secretionsstromes. Das Zerfallen der Linie in 2 symmetrische Theile ist dadurch bedingt, dass der eine oder auch beide Ströme gleichzeitig durch ihre ganze Breite an Intensität abnehmen.

Im Anschluss hieran möchte ich einen nicht entfernt liegenden Einwand widerlegen. Man könnte annehmen, dass zur Zeit, wo die Linie vorhanden, stets eine Färbung der Hornhaut vorhanden sein müsste. Es ist dies jedoch nicht der Fall, sondern man vermisst eine solche bei dem ersten Auftreten des Wirbelphänomens constant. Wenn man jedoch überlegt, dass die Wahrnehmung der Fluorescenz sowohl von dem Farbengehalt als von der Dicke der beobachteten Schichten abhängig ist; wenn man bedenkt, dass gerade zu dieser Zeit die Resorption des Fluorescëin noch eine geringe, die Färbung des secernirten Humor aqueus eine minimale ist: so wird man ohne Weiteres zugestehen müssen, dass unter solchen Umständen die, von einer ganz dünnen Lage einer schwach fluorescenten Flüssigkeit überzogene Hornhaut anscheinend farblos sein kann und dabei die Linie, an der man als an der Umbiegungsstelle des Flüssigkeitsstromes durch dickere Schichten hindurchsieht, deutlich fluoresciren kann. Ueberhaupt möchte ich betonen, dass die secernirte Flüssigkeit im Verhältniss zu den anderen Körperflüssigkeiten stets arm an Fluorescëin ist und dass daher eine Färbung der Hornhaut in den ersten Viertelstunden nur dann constatirt werden kann, wenn dieselbe von einer nicht zu dünnen Schicht bedeckt ist.

Nachdem ich so entschieden hatte, dass zwischen der normalen Secretion des Kammerwassers und der Regeneration nach Paracentese ein fundamentaler Unterschied besteht, musste ich mir die Frage

vorlegen, ob und unter welchen Verhältnissen sich beide modi combiniren könnten. Es ist bekannt, dass zuerst von Ulrich hervorgehoben ist, dass in der Norm keine Communication zwischen vorderer und hinterer Kammer stattfinde, und dass dieser Abschluss auch unter den verschiedensten pathologischen Verhältnissen, z. B. bei Paracentese gewahrt bliebe.*) Wenn auch diese Anschauung durch die von mir bei der Kammerpunction gewonnenen Resultate widerlegt ist, so schien es mir nicht ohne Interesse zu sein, auch die anderen Verhältnisse kennen zu lernen, unter denen ich eine Lüpfung des Irisrandes mit pupillarer Secretion gefunden habe.

Zunächst möchte ich bemerken, dass in gewissen Fällen schon geringfügige Momente genügen, um den Uebertritt der Flüssigkeiten aus der Hinterkammer zu bewerkstelligen. So sah ich, wenn auch nicht häufig, Thiere, bei denen nach Ausbildung der Linie etwas brüskes Schütteln des Kopfes genügte, um am Rande der Pupille eine schmale intensiv leuchtende Zone zu erzeugen. Dieselbe senkte sich nach den Gesetzen der Schwere, und war, als der Versuch in passenden Zwischenräumen wiederholt worden war, das Bestehen eines grünen leuchtenden Hypopyons zu constatiren. Ich lege dieser Beobachtung deswegen eine gewisse Bedeutung bei, weil sie zu beweisen scheint, dass das normale Secret der Hinterkammer in seinen Eigenschaften, durch seine gesättigt grüne Farbe und ein höheres specifisches Gewicht sich durchaus vom Humor aqueus unterscheidet. Es nähert sich vielmehr in seinen Eigenschaften der Flüssigkeit, wie sie nach Paracentese auftritt, derart, dass ich letztere nur als ein überreich secernirtes, aber sonst normales Hinterkammersecret ansehen möchte.

Erniedrigt man durch eine aspiratorische Punction den Druck des Glaskörperchens, so sieht man kurze Zeit nach dem Eingriff das Bild der pupillaren Secretion und des nachfolgenden grün leuchtenden Hypopyons sich entwickeln. Offenbar ist hier ebenfalls die Druckentlastung der Gefässe des Ciliarkörpers das maassgebende, und entsprechen mithin die Verhältnisse vollkommen den bei Paracentese der Vorderkammer auftretenden.**)

---

*) Der Grund dieser Erscheinung ist, wie Ulrich richtig angiebt, darin zu finden, dass der normale Kammerdruck die Iris an die Vorderfläche der Linse andrückt. Die Integrität des M. sphincter pupillae spielt hierbei keine Rolle, indem auch bei iridectomirten Kaninchen erst bei Druckerniedrigung Secretion am Pupillenrande auftritt.

**) Erwähnen möchte ich, dass der Hintergrund des operirten Auges mehrere (3 bis 4) Tage hindurch eine von weiter Ferne leicht sichtbare Grünfärbung bewahrt, während das unverletzte Auge in weit kürzerer Zeit sich entfärbt.

Noch auf eine andere Art kann man pupillare Secretion erzeugen. Punctirt man die Cornea und injicirt nach 1—2 Stunden die Fluorescëindose, so sieht man bald nach erfolgter Resorption Flüssigkeit aus der Hinterkammer hervortreten. Dieselbe zeigt im Gegensatz zu den früheren Versuchen keine Neigung, sich in den abhängigen Partien anzusammeln — offenbar darum, weil die schon vorhandene Flüssigkeit mit ihr annähernd gleiches specifisches Gewicht besitzt. Zur Erklärung dieser Erscheinung kann man nicht mehr auf die Druckentlastung des Gefässsystems recurriren. Eine solche konnte überhaupt nur in den ersten Minuten existiren und musste bei den angegebenen Fristen schon längst compensirt sein. Näher liegt es, anzunehmen, dass das bei der Operation stattfindende Trauma eine Erweiterung im Gefässapparat bedingt, dass diese durch mehrere Stunden fortbestehe und eine ebenso lange währende Secretionsvermehrung bedinge. Es würde dann der vorliegende Versuch darauf hindeuten, dass auch bei sonst normalen Druckverhältnissen Hyperämie in der Hinterkammer genüge, um den Pupillarverschluss zu lüpfen und Flüssigkeit in die Vorderkammer übertreten zu lassen.

Auf eine Untersuchung der neueren Zeit möchte ich noch des Ausführlicheren eingehen, da sie mir mit der angegebenen Theorie auf's Beste zu harmoniren scheint. Dieselbe rührt von Grünhagen und Jesner her und ist im Centralblatt für Augenheilkunde, Jahrgang 1880, widerlegt. Es sagen dieselben:

„Normales Kammerwasser ist absolut frei von Fibrinferment und coagulirt nach seiner Entleernng aus dem Bulbus selbst nach mehrstündigem Stehen niemals spontan. Es scheidet dagegen nach seiner Entleerung aus der vorderen Kammer jedesmal ein Fibrincoagulum aus, wenn zuvor irgend welche Reizungen des Ramus ophthalmicus n. trigemini stattgefunden haben. Demgemäss sieht man das dem frisch getödteten Thiere (Kaninchen) entnommene Kammerwasser coaguliren, wenn einige Zeit (30 bis 48 Minuten) vor dem Tode entweder die Cornea, namentlich der Scleralrand derselben, sei es mechanisch, sei es chemisch (durch Anätzung) insultirt, oder der Ramus ophthalmicus intracraniell gequetscht oder endlich in die hintere Ursprungswurzel der Quintus in die Medulla oblongata eingeschnitten worden ist.

Wir erklären uns dies Auftreten der Fibringenerationen an Humor aqueus daraus, dass Reizung des Ramus ophthalmicus Gefässdilatation und in Folge davon eine Transsudation fibrinerzeugender Fermente bedroht."

Nach dem was ich schon früher über die physiologischen Diffe-

renzen über die Secrete der vorderen und der hinteren Kammer gesagt habe, brauche ich kaum noch zu erwähnen, dass ich die Gerinnungsfähigkeit nur dem letzteren vindicire und dass ich die von den genannten Autoren gemachten Erfahrungen damit erklären zu können meinte, dass unter dem Einfluss der Gefässhyperämie ein mehr oder weniger grosses Quantum Hinterkammer-Secret in die Vorderkammer übergetreten sei.

Wenn wir nun diese Erfahrungen auf den Menschen übertragen — soweit überhaupt derartige Rückschlüsse erlaubt sind — so möchte ich glauben, dass auch bei ihm analoge Verhältnisse vorkommen. Druckerniedrigungen im Glaskörperraum kommen bald im Verlauf gewisser Krankheiten zu Stande, bald können sie die Folge operativer Eingriffe sein (Sclerotomie, Wecker'sche Operation). Ebenso kommen zweifelsohne auch Hyperämien im Gefässgebiet der Hinterkammer, insbesondere des Corpus ciliare vor, die durch entzündliche oder durch reflectorische Vorgänge bedingt sein können. Möglicherweise genügt hierfür schon die einfache Ueberanstrengung des Auges. In den Fällen nun, in denen, wie bei der Ciliarhyperämie, normale Secretion des Humor und Zufluss aus der Hinterkammer gleichzeitig bestehen, sind die Bedingungen für das Zustandekommen einer eigenartigen bis jetzt noch nicht beschriebenen Accomodationsstörung gegeben. Es sammelt sich, wie wir dies schon bei den Thierversuchen gesehen haben, die schwerere, das Licht stärker brechende Flüssigkeit nach Art des Hypopyon in den abhängigen Partien der Vorderkammer an. Ueberschreitet nun die (horizontale) Grenzlinie den Rand der Iris, so resultiren hieraus Brechungsdifferenzen in den entsprechenden, oberen und unteren Pupillengebieten, die zur Verzerrung und Verschwommenheit der Felder führen können. Die Correction dieser eigenen Accomodationsstörung kann nur durch die entsprechende Verengerung der Pupille erfolgen und wird daher um so leichter sein, je weiter die Trennungslinie von der Mitte des Pupillengebietes entfernt bleibt.

Ich kann diesen Gegenstand nicht verlassen, ohne mit einigen Worten auf meine Stellung zur Ulrich'schen Filtrationstheorie einzugehen. Es wird von diesem Autor angegeben, dass beide Kammern durch eine, von hinten nach vorn gerichtete, Filtrationsströmung verbunden würden, die ihren Weg quer durch die Iriswurzel und die bei diesen Thieren weit nach vorn geschobenen Processus ciliares nähme. Die Frage, ob nicht etwa diese Strömung es wäre, die die von mir geschilderten Erscheinungen hervorbrächte, musste mir um so näher liegen, als beide Phänomene an demselben Orte, der Iris-

peripherie, vor sich gehen. Weiterhin würde sich auch mit Zuhülfenahme der Ulrich'schen Theorie die dünne Beschaffenheit des Humor aqueus auf ungezwungene Weise erklären. Trotz alledem kann ich mich nicht für eine Identificirung beider Strömungen aussprechen und zwar zunächst darum, weil nicht vom gesammten Umfange der Iris, sondern nur von den von mir geschilderten Centren aus die Kammer mit Flüssigkeit versorgt wird. Auch die relative Unabhängigkeit der beiden Centren, das Ueberwiegen des einen über das andere, wie es beim Wandern der Linie zu Tage tritt, lassen sich in letzterem Sinne verwerthen. Endlich scheint mir hierbei auch der Berücksichtigung der zeitlichen Verhältnisse ein gewisser Werth zuzukommen; 5, ja schon $4^1/_2$ Minuten nach geschehener Injection habe ich die Linie in der Hornhaut auftauchen sehen. Bedenkt man nun, dass — wenn man sich auf den Boden der Ulrich'schen Theorie stellt — innerhalb der kurzen Zeitspanne die Resorption aus dem subcutanen Gewebe, die Secretion in die Hinterkammer und die Filtration durch die Iris stattgefunden haben müssten, so springt das Unmögliche einer solchen Annahme ohne Weiteres in die Augen.

Selbstverständlich habe ich nicht alle Fragen, die sich mit Hülfe der Fluorescëinmethode aussprechen lassen, einer Untersuchung unterzogen. Es genügte mir, an einem prägnanten Beispiel die Brauchbarkeit und Verwerthbarkeit der Methode gezeigt zu haben. Späteren Untersuchern möchte ich besonders das Studium der Resorptionsverhältnisse der Hornhaut empfehlen. Ein Tropfen einer concentrirten Fluorescëinlösung, in den Bindesack gebracht, genügt, um binnen kurzer Zeit prachtvolle fleckige Trübungen in der Hornhaut hervorzurufen, die zunächst stark gefärbt, circumscript und oberflächlich gelegen sind. Allmählich vergrössern sie sich, verschmelzen mit benachbarten und verlieren ihre scharfen Contouren und leuchtende Färbung, während das Kammerwasser eine immer stärkere Fluorescenz annimmt.

Schliesslich brauche ich kaum noch zu erwähnen, dass ich den Hauptvortheil der Methode in ihrer Anwendbarkeit beim Menschen sehe. Es würde sich hierzu nicht sowohl die subcutane als die interne Einführung empfehlen, und dürften 15 Ccm der angegebenen Lösung, per Os genommen, schon zur Lösung gewisser Fragen ausreichend sein.

Experimentelles und Klinisches über Thallin.

(Deutsche medicinische Wochenschrift 1886 No. 48 und 50.)

Gegen Ende des Jahres 1885 hatte ich in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Laquer eine kleine Mittheilung veröffentlicht, in welcher ich die Verwendung des Thallin bei der Behandlung des Typhus abdominalis besprochen habe. Ich habe seither diese Versuche weiter fortgesetzt und dabei mich bemüht, auf experimentellem Wege Einsicht in das Wesen der Thallinwirkung zu gewinnen. In der jetzigen Zeit, in der die rüstig fortschreitende Chemie uns von Tag zu Tag eine reiche Fülle von Antipyreticis bringt, tritt als immer dringenderes und allgemeineres Bedürfniss die Aufgabe heran, zwischen der Auffindung neuer Arzneikörper und ihrer Anwendung am Krankenbett eine möglichst wirksame Dämpfung in Form umfangreicher Thierexperimente einzuschalten. Genau genommen wäre es im höchsten Grade wünschenswerth, wenn die Einführung neuer Arzneikörper in die Praxis erst dann erfolgen würde, sobald durch eine vorangehende Veröffentlichung des entsprechenden experimentellen Materials klargelegt wäre, welche Gefahren und Schädigungen der Arzneikörper im Organismus veranlasst, und wenn so dem Arzte Gelegenheit geboten würde, die gefahrdrohenden Momente schon vorher zu kennen und danach sein therapeutisches Handeln modificiren zu können.

Als sich daher im Laufe der klinischen Versuche die Nothwendigkeit herausstellte, Patienten andauernd durch Tage und Wochen grössere Gaben von Thallin 10—15 g pro die zu verabreichen, hielt ich es für geboten, zunächst experimentell zu prüfen, welche Schädigungen ein andauernder, übermässiger Thallingebrauch hervorzurufen im Stande sei. Bevor ich an die Entscheidung dieser Frage ging, schien es mir von Interesse, zu untersuchen, in welchen Bestandtheilen des Organismus sich das Thallin ablagere. Um diesen Zweck zu erreichen, bin ich in folgender Weise vorgegangen. Wie bekannt, wird das Thallin schon in den grössten Verdünnungen (1:100000) durch oxydirende Agentien, wie Eisenchlorid in einen

dunkelgrünen Farbstoff umgewandelt. Um nun einen Einblick in die Vertheilung des Thallins zu gewinnen, galt es, das Thallin einerseits in den Geweben in den grünen Farbstoff überzuführen und denselben andrerseits in statu nascendi an Ort und Stelle in unlöslicher Form zu fixiren. Es gelingt dies nach dem Gesagten leicht dadurch, dass das Thallingrün im Gegensatz zum Thallin durch Sublimat und Platinchlorid quantitativ in Form grüner Flocken ausgefällt wird. Auf Grund dieser Beobachtung wurden frische glatte Durchschnitte in eine mit Eisenchlorid versetzte gesättigte Sublimatlösung versenkt, und auf die eintretende grüne Färbung geachtet.

Der hier geschilderte Nachweis des Thallin bietet trotz seiner scheinbaren Einfachheit dennoch mannichfache Schwierigkeiten; dieselben begründen sich darin, dass einerseits der grüne Farbstoff sich relativ rasch in einen schmutzig rothen umwandelt, zweitens darin, dass bei längerem Verweilen der Organe in der Flüssigkeit diffuse Oberflächenfärbungen auftreten, die nichts mehr beweisen, und drittens darin, dass das Eisenchlorid den Geweben selbst einen gelblichen Ton verleiht, der die Beurtheilung der Nüance erschweren kann.

Es empfiehlt sich daher, nur die Grünfärbungen, die in den ersten 3—4 Minuten auftreten, als maassgebend anzusehen und zweitens möglichst concentrirte Sublimatlösungen in Anwendung zu ziehen. Ich verwende in allerletzter Zeit eine höchst gesättigte lauwarme Quecksilberchloridlösung, die im Liter 200 g Sublimat und 100 g Salmiak enthält.*) Von dem auf diesem Wege erzielten Resultate möchte ich nur anführen, dass das Thallin eine ganz besondere Verwandtschaft zum Fette hat, indem es sich sowohl im Fettgewebe, als in fettreichen Organen (Harder'sche Drüse) in grössten Mengen aufspeichert. Es ist diese unerwartete Thatsache in mancher Richtung von Interesse. Zunächst erklärt sich der auffällige Umstand, dass das Thallin, welches durch seine eminente Oxydationsfähigkeit aus-

---

*) Mit Hülfe dieser Lösung ist es mir in allerjüngster Zeit gelungen, auch im Centralnervensystem, insbesondere in dessen grauen Antheilen, Thallin, wenn auch in geringen Mengen nachzuweisen, während mir zur Zeit meines Vortrages ein solches noch nicht geglückt war. Ich bin mit der Verfolgung dieses Gegenstandes zur Zeit noch beschäftigt und möchte hier nur erwähnen, dass der Gehalt an Thallin in den verschiedenen Partien ein wechselnder ist, indem z. B. das Kleinhirn entschieden etwas intensiver vergrünt, als die Kerne der Medulla oblongata.

Auch die Homologen des Thallins, Orthothallin, Hydrochinothallin, sowie Kairin können auf dem gleichen Wege durch Quecksilber-Eisenchlorid nachgewiesen werden, während solches beim Antipyrin nicht möglich ist.

gezeichnet ist, sich lange Zeit im Organismus unoxydirt erhalten kann. Während Lösungen der Thallinbase sich an der Luft ausserordentlich schnell bräunen, enthält der Harn, wie Jaksch gezeigt hat, selbst 24 Stunden nach einer kleinen Thallingabe, noch unveränderte Thallinbase, die durch Ausschütteln mit Aether leicht nachweisbar ist. Ich habe nun früher nachgewiesen, dass in den Zellen des Fettgewebes kein freier O vorhanden ist, sondern dass dieses im Gegensatz ein maximales Reductionsvermögen besitzt. Es muss mithin das Thallin, so lange es im Fettgewebe weilt, vor jeder Oxydation und Zerstörung geschützt bleiben. Ausserdem erklärt auch diese Localisation die eigenthümliche Thatsache, dass ein so diffusibler Körper wie Thallin bis zu 24 Stunden im Organismus verweilen kann. Es wird nämlich das Thallin resp. die Thallinbase von den Oeltropfen des Fettgewebes, die sie lösen, mit grosser Avidität aufgenommen, dagegen geht die Abgabe des Thallins nur ganz langsam vor sich, und stellt somit das Fett eine Art Reservoir dar, in dem das Thallin aufgespeichert und unverändert erhalten wird und von dem aus es nur allmählich dem Blute und den Säften zuströmt.

Uebrigens habe ich die gleiche Verwandtschaft zum Fettgewebe, die ich als Lipotropie bezeichnen möchte, auch bei einer Anzahl von Farbkörpern, Bismarckbraun, Chrysoidin, Aurantia, Curcumin und insbesondere am Dimethylphenylengrün constatirt. Ich glaube auch, dass die Mehrzahl der Pflanzenalkaloide, insbesondere diejenigen, deren Salze durch kohlensaure Alkalien zersetzt werden, sich ähnlich wie das Thallin dem Fettgewebe gegenüber verhalten werden, und behalte ich mir diesbezügliche Untersuchungen vor.

Nachdem die Vorfrage erledigt, galt es, die Veränderungen, die die chronische Thallinvergiftung bewirkt, klar zu stellen. Ich habe auch diese Versuche bei Kaninchen durchgeführt, und da es sich um andauernde Zuführung grösserer Thallinmengen handelt, mich nur der Verfütterung bedienen können. Ich habe dabei constatirt, dass das Thallin im Gegensatz zu den beim Menschen beobachteten Verhältnissen beim Kaninchen nur allmählich und langsam resorbirt wird, so dass selbst 1 g eines Thallinsalzes per os gereicht einen kaum nennenswerthen Einfluss auf die fieberhaft erhöhte Temperatur ausübt. Diese Erscheinung begründet sich zum Theil wohl aus den die Resorption erschwerenden Verhältnissen des Kaninchenmagens und seines reichen Inhalts, noch mehr aber durch den Umstand, dass die im Verdauungstractus des Kaninchens enthaltenen Stoffe, insbesondere die verholzten Theile, im Stande sind, das Thallin energisch zu binden.

Taucht man z. B. einen Holzspahn in Thallinlösung, so vergilbt derselbe weit schneller noch und intensiver, wenn man ihr vorher etwas Speichel zugesetzt hat. Es wird daher im Darmtractus durch die daselbst befindlichen Contenta ein Theil des Thallin fixirt und so der Resorption entzogen, wie dies auch daraus erhellt, dass bei Thallinfütterung die abgehenden Faeces fast stets unverändertes Thallin enthalten. Vielleicht begründet sich in diesen Verhältnissen die Thatsache, dass zur Erzeugung chronischer Thallinvergiftung die continuirliche Anwendung ganz colossaler Dosen, 2—3 g Tartrat täglich, erforderlich ist. Die hierdurch bedingten pathologisch-anatomischen Veränderungen zerfallen in 3 Gruppen:

1) Verfettungsvorgänge,
2) Drüsennekrosen,
3) Der Papilleninfarct der Nieren.

Was die Verfettungsvorgänge anbetrifft, so pflegen dieselben in zwei Organen in hervorragendem Maasse ausgesprochen zu sein, nämlich am Herzen, das oft in sehr hohem Grade verfettet ist, sowie in den geraden und gewundenen Kanälchen der Niere. Es dürfte nicht zu gewagt sein, diese Verfettungen, die in ihrem ganzen Habitus vollkommen denen der Phosphorvergiftung entsprechen, auf O-Entziehung zu beziehen, um so weniger, als eben das Thallin, wie erwähnt, einen eminent O-gierigen Körper darstellt, der wohl befähigt ist, sich auf Kosten der Körperparenchyme zu oxydiren. Die zweite Veränderung ist eine Nekrose, die das Gebiet der Speicheldrüsen umfasst. Auch hier zeigt sich, dass die verschiedenen Speicheldrüsen einander nicht gleichwerthig sind, sondern dass eine bestimmte Reihenfolge in Art und Stärke der Affection besteht; am stärksten wird die Submaxillaris und Buccalis anterior befallen, die häufig in eine feste, fibrinöse Masse umgewandelt sind, in welcher die Drüsenelemente kernlos der Coagulationsnekrose verfallen erscheinen.*) Weniger afficirt ist die Parotis, indem nur ein Theil des Parenchyms nekrotisirt, ebenso das Pankreas, von dem nur selten kleine Theile dieser Veränderung anheimfallen. Diese Nekrosen sind zweifellos als Ausscheidungsnekrosen anzusprechen und entsprechen mithin den an anderen Organen z. B. Nieren durch Chrom, Quecksilbersalze etc.

---

*) Conf. hierzu Fig. 1 und Fig. 4 der Tafel, die nach Präparaten gezeichnet sind, welche in dem Flemming'schen Chrom-Osmiumsäure-Gemisch gehärtet und mit Fuchsin gefärbt sind. Man erkennt leicht die Nekrosen des secernirenden Parenchyms, die ödematöse Schwellung der Interstitien (mit reichlicher Fibrinbildung) und Verfettungen, welche unter anderen regelmässig die Ausführungsgänge betreffen.

künstlich zu erzeugenden Ertödtungen des secernirenden Parenchyms. Als einen, wenn auch indirecten Beweis möchte ich hier anführen, dass Speichelfluss besteht. Dennoch ist die Art dieser Nekrosen recht bemerkenswerth, weil bis jetzt meines Wissens noch kein Stoff bekannt ist, der Ausscheidungsnekrosen im System der Speicheldrüsen bewirkt. Die dritte Veränderung, über deren Genese ich vor der Hand noch keinen Aufschluss geben kann, ist der hämorrhagische Papilleninfarct, der sich in seinen Anfängen zunächst in den mittleren Theilen der Papille localisirt, in ausgesprochenen Fällen dagegen als eine blutige Infarcirung fast den gesammten Papillentheil einnehmen kann.

Von diesen 3 Veränderungen sind für den Exitus letalis wahrscheinlich die nekrotischen Veränderungen im Gebiet der Speicheldrüsen von weniger Belang, während die O-Entziehung und die dadurch bedingte Verfettung wohl befähigt erscheint, als letales Moment angesehen zu werden. Ich habe von diesem Gesichtspunkte aus als Antidoton Ol. Thereb. ozon. angewendet und mehrmals constatiren können, dass dadurch, trotz Weitergebrauch von Thallin, die Anzeichen des bevorstehenden Exitus, insbesondere colossaler Muskeltremor, Trismus, Speichelfluss prompt sistirt wurden.

Desgleichen muss der hämorrhagische Papilleninfarct eine um so höhere Dignität in Anspruch nehmen, als er, wenn ausgedehnt, einen grossen Theil des Nierenparenchyms ausschaltet.

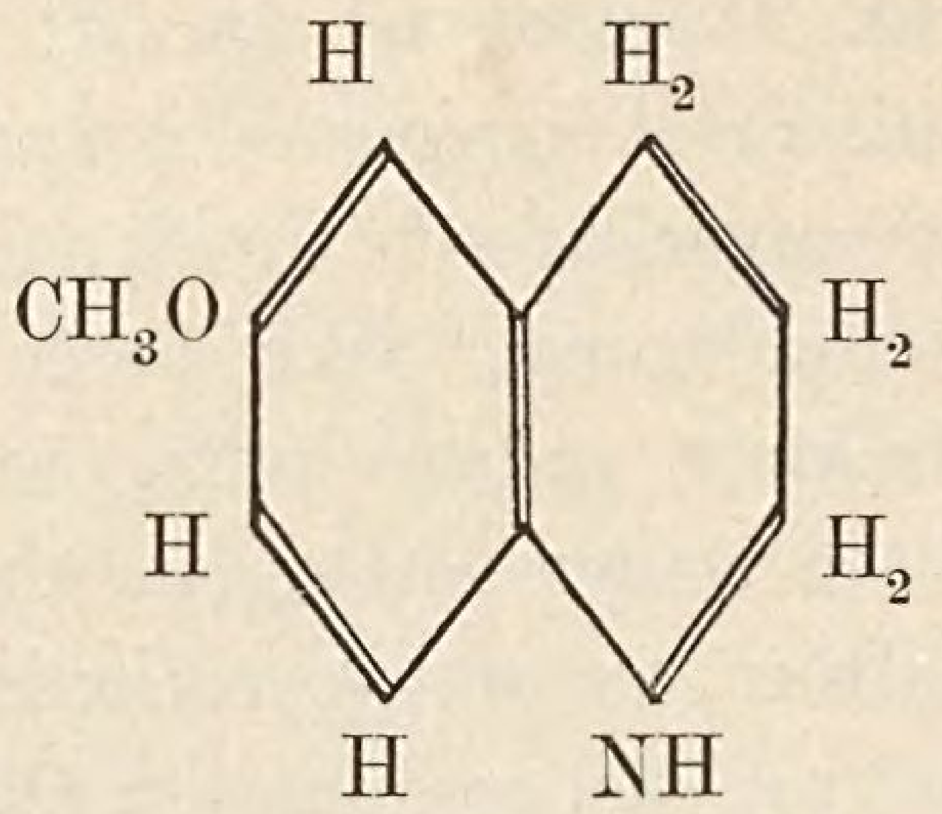
Wenn auch die geschilderten Veränderungen erst durch forcirte Dosen, welche die in der Therapie zulässigen um ein Vielfaches übertreffen, hervorgerufen werden, so bietet uns doch die experimentelle Prüfung manchen klinisch werthvollen Hinweis. Ich habe daher stets bei höheren Gaben von Thallin das Verhalten von Herz und Niere sorgfältig beachtet und nie, auch bei den höchsten von mir verwendeten Dosen einen schädigenden Einfluss gesehen.*)

Wie nach den Versuchen von Jaksch bekannt, übertrifft das Thallin an Wirkungskraft alle bis jetzt bekannten Arzneistoffe. Ich hielt es für wichtig, festzustellen, von welchen chemischen Bedingungen diese maximale antipyretische Function des Thallins abhinge. Das

---

*) Nachträgliche Anmerkung. Dass unter gewissen Umständen auch beim Menschen Papillennekrosen auftreten können, beweist eine Beobachtung, die im Februarheft der Therapeutischen Monatshefte [1887] mitgeteilt. Es handelte sich um eine Patientin, die grosse Dosen Thallin (bis 0,58 stündlich) erhalten hatte. Wahrscheinlich trugen schwere Abnormitäten der Circulationsapparate Schuld an dem Exitus, insofern als sie im Sinne einer Eliminationsbeschränkung wirkten und eine Thallinstauung bedingten.

Thallin ist, wie bekannt, ein Tetra-Hydro-Para-Chinanisol, dessen Constitution folgende ist.

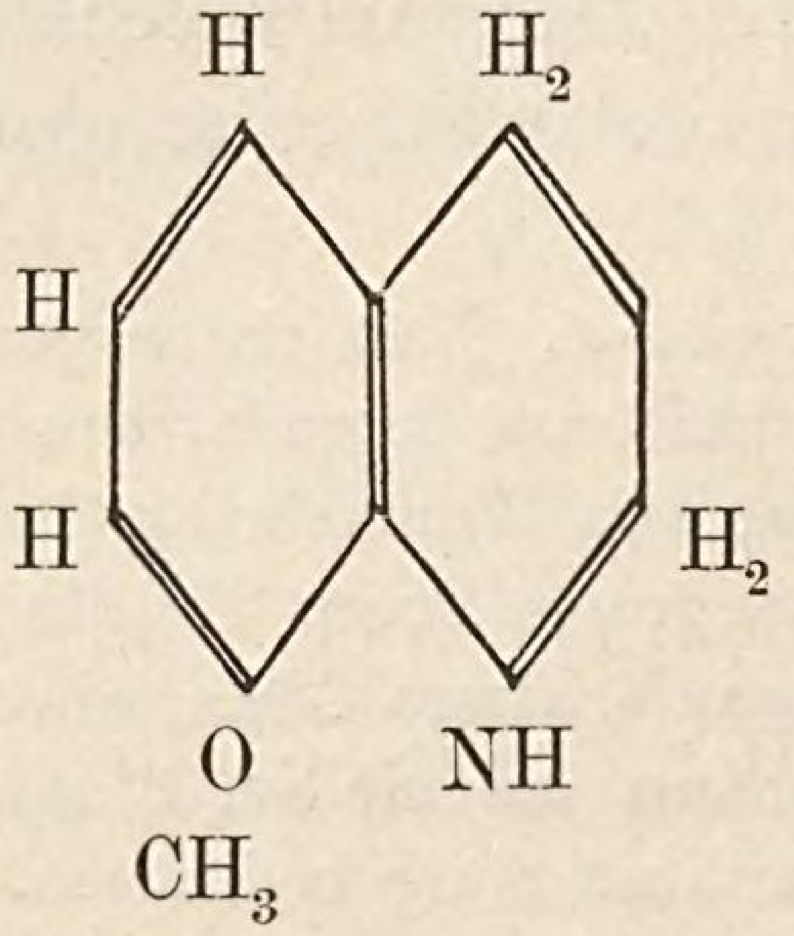


Ich habe nun, um den Einfluss, den die Parastellung der Methoxylgruppe ausübt, festzustellen, zunächst einige Homologe des Thallins, in denen die Methoxylgruppe eine andere Stellung einnimmt, untersucht. Auch bei diesen Experimenten habe ich mich ausschliesslich fiebernder Thiere bedient, und, um vergleichbare Resultate zu gewinnen, stets ein und denselben Infectionsmodus — Ohrerysipel durch Mäusesepticämie — in Anwendung gezogen.

Die verschiedenen Arzneimittel wurden aus früher erwähnten Gründen stets subcutan injicirt, und, wenn möglich, die Wirkung kleiner, mittlerer und grosser Gaben gleichzeitig geprüft.

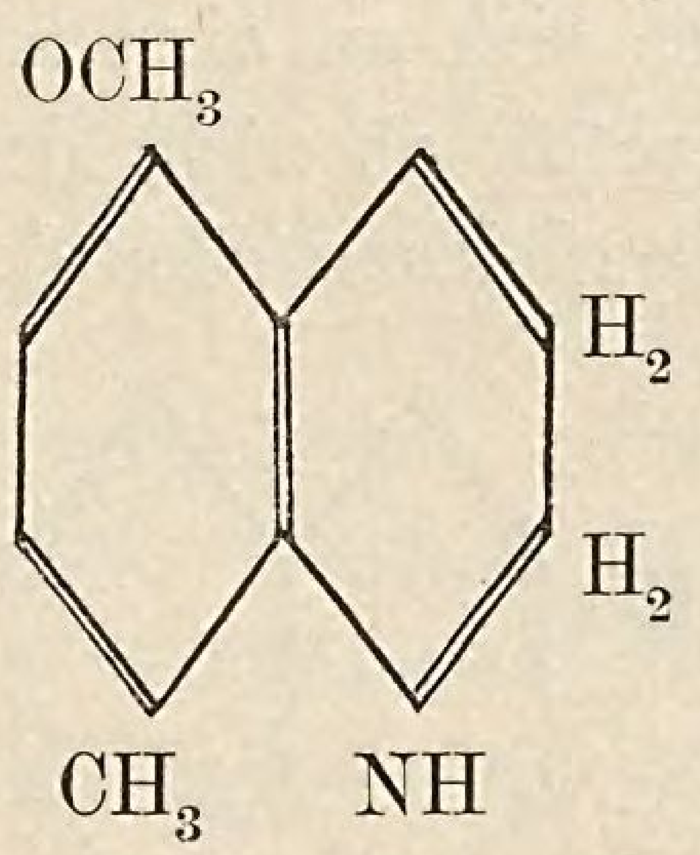
Was zunächst das Thallin betrifft, so fängt eine antipyretische Beeinflussung schon bei Gaben von 0,03 pro kg Thier an, es steigert sich mit der Höhe der Dosis der Gesammteffect, um etwa bei 0,10 pro kg Thier ein Maximum zu erreichen, das erst dann wieder überschritten wird, wenn durch ganz hohe Gaben Schädigung des Versuchsthieres eingetreten ist. Es steht dieses experimentelle Ergebniss mit den klinisch beobachteten in bester Uebereinstimmung, und habe ich schon in meiner ersten Arbeit hervorgehoben, dass durch die Vergrösserung der Einzeldose des Thallins der Nutzeffect nicht in entsprechender Weise erhöht werde.

Ich habe zuerst das Ortho-Thallin,



welches nach der Skraup'schen Synthese aus Ortho-Anisidin erhältlich ist, in Anwendung gezogen. Dasselbe wird durch Eisenchlorid in einen intensiv rothen Farbstoff umgewandelt, der durch Quecksilberchlorid eine vollständige Ausfällung erfährt. Das Ortho-Thallin vertheilt sich in den Geweben ähnlich wie Thallin, es unterscheidet sich von demselben in unangenehmer Weise durch Giftigkeit und dann darin, dass es entschieden ätzende Eigenschaften besitzt, die an und für sich genügen, um seine therapeutische Anwendung zu hindern. Was seine antipyretische Function betrifft, so steht es auch in dieser Beziehung dem Thallin nach, indem etwa 0,05 pro kg Thier, die beim Thallin schon eine mächtige Antipyrese entfalten, so gut wie wirkungslos sind. Dies Verhältniss kehrt sich bei höheren Dosen ca. 0,12—0,30 um, indem nun das Ortho-Thallin eine weit kräftigere Wirkung entwickelt. Da wir aber bei Versuchen am Krankenbett mit den minimal wirksamsten Gaben zu arbeiten pflegen, d. h. mit solchen, welche im Stande sind, eine genügende Herabsetzung der Temperatur zu bewirken, so folgt aus dem eben Gesagten, dass auch in antipyretischer Beziehung das Ortho-Thallin dem Thallin nachsteht.

Weiterhin war es mir durch das gütige Entgegenkommen von Herrn Professor Skraup möglich, das Anamethoxymethylchinolintetrahydrür in den Kreis der Untersuchung einbeziehen zu können.

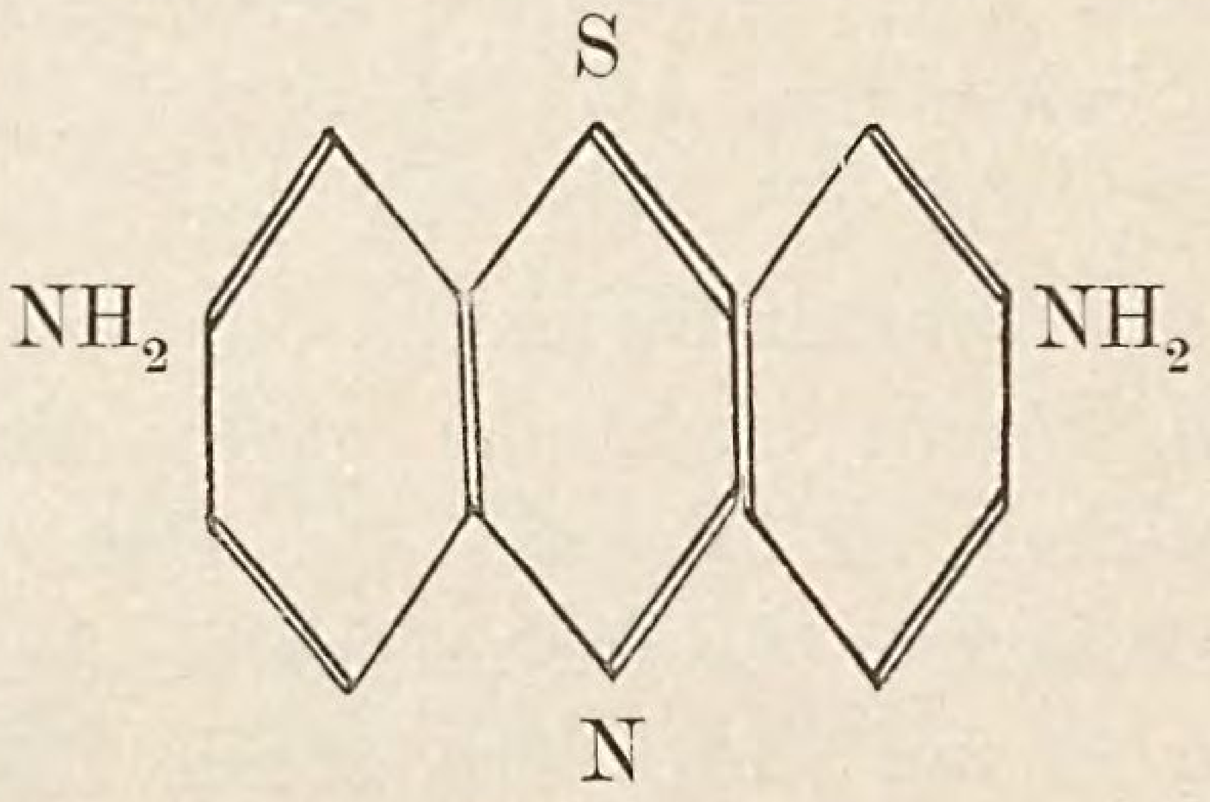


Diese Verbindung, die sonst keinerlei unangenehme Nebenwirkungen zeigt, besitzt, wie folgende Zahlen zeigen, nur schwach ausgesprochene fieberwidrige Eigenschaften

			9	10	11	12	1	2
Thallin	0,05	pro kg	41,1	38,9	38,8	39,3	39,5	41,1
Anathallin	0,1	„ „	41,2	40,0	40,2	40,5	40,8	41,2
	0,2	„ „	41,3	39,8	39,8	39,9	40	40,6

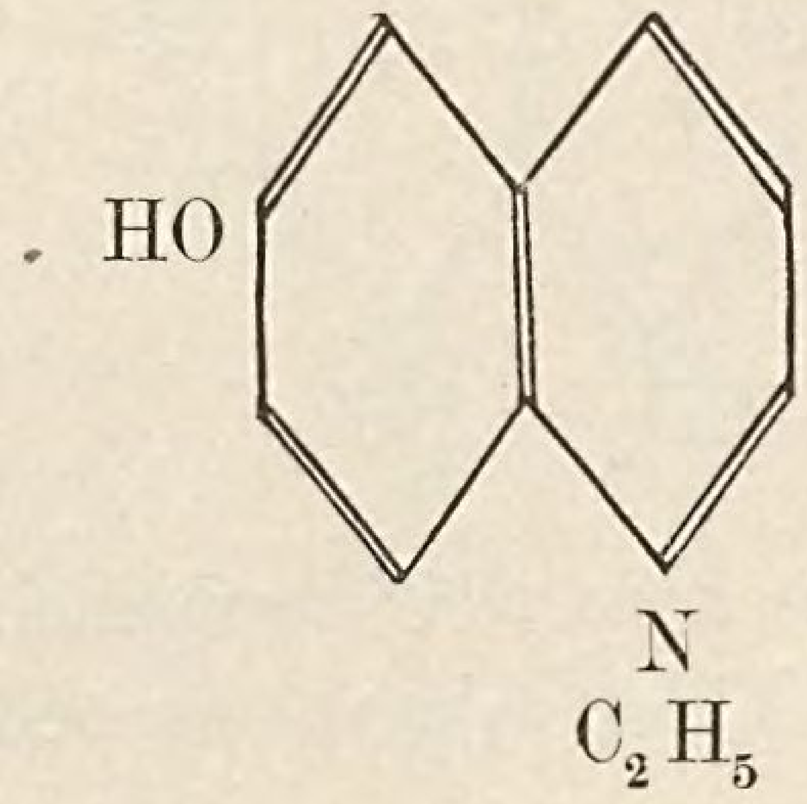
Wenn es mir auch bislang nicht möglich war, die 4. Verbindung, das eigentliche Metathallin, zu prüfen so glaube ich doch schon aussprechen zu können, dass die Stellung der Methoxyl-

gruppe die werthvollen Eigenschaften des Thallins bedinge. Die Bedeutung, welche die Parastellung auf die chemische Function ausübt, ist schon lange gewürdigt und eingehend bei den Farbstoffen geprüft worden, bei denen fast durchgehend sich salzbildende und chromophore Gruppen in gleicher Beziehung zu einander befinden. Für die physiologische Bedeutung spricht noch eine Beobachtung, die ich jüngst im weiteren Verlauf meiner Untersuchungen über vitale Nervenfärbungen erhoben habe. Es hat sich nämlich hierbei herausgestellt, dass nur solche Derivate des Thiodiphenylamins nervenfärbend wirken, in denen je ein Parapunkt der beiden Benzoekerne durch eine geeignete Gruppe besetzt ist. Während also das Thionin



die Nervenendigungen tingirt, entbehrt das ihm sonst so ähnliche Jsothionin dieser Eigenschaft, und zwar aus dem Grunde, weil in ihm die beiden Amidogruppen sich an einem Benzolrest befinden.

Ich habe sodann geprüft, ob nicht der dem Kairin entsprechende Körper der Parareihe die gleichen oder doch bessere Wirkungen aus-



üben würde als das Thallin. Diese Erwartung ist in arger Weise getäuscht worden, indem das Trihydroäthylparaoxychinolin ausserordentlich toxisch und in einer geradezu einzig dastehenden Weise entzündungserregend wirkt. Der Ausfall dieses Versuches beweist, dass die Annahme Filehne's, welcher die reizenden Eigenschaften der hydriirten Chinoline von der Beweglichkeit des am N sitzenden Wasserstoffes ableitet, in ihrer Allgemeinheit sicher unrichtig ist.

Als eine fernere Eigenschaft des Thallins, die in therapeutischer

Beziehung vielleicht Beachtung verdient, ist noch zu erwähnen, dass dieser Arzneikörper, in genügend hoher Dosis angewendet, die Entzündungsvorgänge als solche herabmindert. Giebt man einem Thiere mit Ohrerysipel eine grössere Gabe Thallin, so pflegt während längerer Zeit die Propagation des Entzündungshofes sistirt zu werden.

Bevor ich in die Schilderung der therapeutischen Resultate eintrete, dürfte es nicht überflüssig sein, derselben zur Orientirung einige Bemerkungen vorauszuschicken. In einer in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Laquer publicirten Mittheilung habe ich für antipyretische Zwecke die continuirliche Zuführung kleiner Thallinmengen an Stelle der bis dahin üblichen grösseren Einzeldosen empfohlen, da auf diesem Wege einerseits die vollen antipyretischen Erfolge grosser Dosen erreicht und dabei die störenden Nebenerscheinungen so gut wie vollkommen vermieden werden können. Weiterhin haben wir speciell diesen Modus für die Behandlung des Typhus abdominalis empfohlen und zum Beleg hierfür eine grössere Anzahl von Krankengeschichten beigefügt. Eine Bestätigung erfuhren diese Angaben durch Demuth, der allerdings an diesem kleinen Material und unabhängig von unsern Beobachtungen einige auffallend günstige Resultate zu verzeichnen hatte, sowie durch Oppler, der bei einer grösseren Typhusepidemie sehr günstige Behandlungsresultate mit Thallin erzielte.

Bei dieser Sachlage war es mir mehr als erwünscht, dass mir durch das Entgegenkommen meines hochverehrten Chefs, des Geheimrath Professor Dr. Gerhardt, Gelegenheit geboten wurde, weitere Erfahrungen über diesen Punkt zu gewinnen. Auf seinen Vorschlag wurde hierbei in der Art vorgegangen, dass immer ein Fall mit Thallin, der andere in der sonst üblichen Weise (Kaltwasser) behandelt wurde, da nur bei dieser alternirenden Prüfung ein von Zufälligkeiten unabhängiges Urtheil über eventuelle Vor- oder Nachtheile gewonnen werden könnte.

Entsprechend den früheren Beobachtungen bewegten sich auch diese Versuche ausschliesslich auf dem Boden der continuirlichen Thallinisation, die durch stündliche Darreichung von Pillen erzielt wurde, da bei diesem Modus — abgesehen von den immerhin sehr seltenen und nach den ersten Gaben erkennbaren Fällen einer specifischen Idiosyncrasie — störende Erscheinungen von Seiten des Magens so gut wie vollkommen ausbleiben. Es zerfiel die Thallintherapie während des verflossenen Jahres in 2 von einander streng geschiedene Perioden. In der ersten Periode kamen bei diesen Versuchen die allerkleinsten Thallindosen zur Anwendung, die gerade genügend waren, eine Andeutung von Antipyrese hervorzurufen. Ich bestimmte

die Dosis efficax minima in etwas anderer Weise, als dies in einer ersten Publication geschehen war, indem ich mit einem ganz kleinen Quantum etwa 0,04—0,05 pro Stunde die Behandlung begann und jeden weiteren Tag um 1 cg stieg, bis eben eine deutliche Beeinflussung der Temperatur zu Tage trat. Traten hierbei Schüttelfröste ein, so wurde die Dose als zu hoch gegriffen erachtet und auf eine kleinere zurückgegriffen. Auf diesem Wege lässt sich allerdings die Dosis minima efficax mit einer fast mathematischen Schärfe bestimmen, während bei dem früher von mir gewählten Verfahren die Determination möglichst schnell, etwa im Laufe des ersten Tages auszuführen, aus leicht verständlichen Gründen sich höhere Werthe ergaben. In der ersten Serie, die 8 Personen umfasste, waren die Resultate nicht zufriedenstellende, indem nur in 2 Fällen eine prompte Entfieberung und schnelle Reconvalescenz zu verzeichnen waren, während in den übrigen Fällen der Decursus morbi ein lang hingestreckter war, so dass in dieser Reihe der Durchschnitt der Verpflegungstage die unerwünschte Höhe von $47^1/_2$ erreichte. Es ist nicht zweifelhaft, dass diese ungünstigen Resultate dadurch bedingt wurden, dass die verwandten Dosen viel zu niedrig gegriffen waren, indem überhaupt nur in einem der Fälle eine Dosis von 0,1 stündlich zur Verwendung gelangte, während in den anderen Fällen 0,06, 0,07, 0,08 in maximo gereicht wurde.

Mancherlei Erfahrungen, die ich im Laufe früherer Untersuchungen gemacht hatte, waren Veranlassung, nun eine andere Methode, die der progressiven Thallinisation in Anwendung zu ziehen, die in wichtigen Punkten von der früheren Behandlungsweise abweicht. Ziel der progressiven Thallinisation ist es, das Quantum von Thallin zu finden, dessen andauernde Zuführung absolute Entfieberung hervorruft. Es wird hierzu in der Weise verfahren, dass zunächst eine das Fieber gerade beeinflussende Dose aufgesucht und diese Tag für Tag so lange gesteigert wird, bis der gewünschte Zweck erreicht ist. Die Zeit, in der dies erlangt wird, muss je nach der Art der Anfangsdosis und der Raschheit der Steigerung eine ausserordentlich wechselnde sein. Beginnt man z. B. mit grossen Dosen etwa 0,20 bis 0,30 und wählt ein tägliches grosses Increment, etwa 0,1, so wird die Entfieberung binnen wenigen Tagen erreicht, während dann, wenn man mit kleinen Dosen 0,12—0,15 anfängt und den Tag um eine kleine Quote 3—4 cg steigt, naturgemäss ceteris paribus dieser Zeitpunkt hinausgeschoben wird. Es wurde nun im Anfange bei unsern therapeutischen Versuchen zumeist der Modus der langsamen Steigerung in Anwendung gezogen, und erst in letzter

Zeit, seitdem wir ausgedehnte Erfahrungen über die Unschädlichkeit selbst grosser Gaben gewonnen hatten, ein schnelleres Tempo eingeschlagen.

Die Höhe der absolut entfiebernden Dosis ist eine in weiten Grenzen wechselnde, indem sie abhängt einerseits von der Individualität des Patienten, dem Geschlecht, der Schwere der Infection, und andererseits in gewissem Grade von der Art des therapeutischen Vorgehens. In maximo verabreichten wir pro Stunde 0,75 Thallini tartaric., welche einer Tagesmenge von 18 g des Salzes und 9 g der freien Base entsprechen; während in anderen Fällen weit geringere Mengen 0,15—0,20 den gleichen Zweck erfüllten.*) Bemerkt zu werden verdient noch, dass im Allgemeinen bei Frauen kleinere Mengen von Thallin nothwendig zu sein schienen, als bei Männern, und würden wir daher empfehlen, bei diesen mit 0,12—0,15, bei jenen mit 0,15 bis 0,20 die Behandlung zu beginnen.

1—2stündliche Temperaturmessungen sind nur in der Vorperiode als werthvolles Controlmittel nothwendig; ist die Dosis efficax erreicht, so genügen 2 oder 3malige Messungen Tags über. Schüttelfröste sind besonders bei dem langsamen Modus des Ansteigens nicht immer zu vermeiden; sie sind, wie leicht verständlich, der Ausdruck einer noch nicht sufficienten Dosis und kommen naturgemäss mit Erreichung der absoluten Entfieberung in Fortfall. Es empfiehlt sich daher bei Patienten, die speciell zu Schüttelfrösten incliniren, eine rasche Progression der Dosen und möglichst schnelle Entfieberung.

Der Einfluss, den die absolut entfiebernde Dosis, d. h. diejenige, bei der die Körperwärme auch nicht 1 Stunde 37⁰ oder 37,5⁰ übersteigt, ausübt, ist zunächst ein ausserordentlich günstiger, indem selbst auf der Höhe eines floriden Typhus vollständige Freiheit des Sensoriums und vollkommene Euphorie eintritt. Dass durch eine selbst Tage lang andauernde Entfieberung der Typhusprocess als solcher nicht beendet wird, beweist das Fortbestehen des Milztumors, der Roseolen, und der Umstand, dass nach Aussetzung der Pillen die Temperatur sofort wieder auf 39,0—40,0 emporschnellt. Mit diesem Punkte sind wir an der Frage angelangt, wie lange man dem Patienten das Thallin darreichen solle. Bei den bis zur Zeit behandelten Fällen habe ich Thallin andauernd so lange gereicht, bis die klini-

*) Aehnliche grosse Dosen, wie wir sie in Anwendung gezogen haben, hat auch Riedinger, der unter Leitung von Penzoldt arbeitete, verwandt, indem derselbe mit gutem Erfolge continuirlich und stündlich bis 0,5 gr des Thallintartrats oder Sulfats verabreichte.

schen Symptome, Verkleinerung des Milztumors, Abwesenheit der Roseolen, Verschwinden der Diazoreaction und der Darmerscheinungen eine Beendigung des Processes wahrscheinlich machten. Wo diese Kriterien keine genügenden Anhaltspunkte boten, brachte meist ein probeweises Aussetzen der Pillen [am besten in der Mittagszeit] die gewünschte Entscheidung. Auf die praktisch wichtige Frage, ob eine solche lang andauernde Thallinisation durchaus geboten sei, oder ob es nicht besser sei, die Therapie schon eher, zu einer Zeit, wo der Typhusprocess seine Höhe überschritten habe, auszusetzen, werde ich später noch zurückkommen.

Nach diesen Vorbemerkungen gehe ich auf eine Vergleichung der mit den verschiedenen Behandlungsmethoden erzielten Resultate über. Im Laufe dieses Jahres sind gegen 70 Typhusfälle auf der Abtheilung aufgenommen worden, von denen sich zur Zeit noch 10 auf derselben befinden. Ich habe bei der Beurtheilung der therapeutischen Resultate insbesondere zwei Momente in Betracht gezogen, nämlich die Mortalität und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Was die erstere anbetrifft, so stellte sich dieselbe in der Thallinreihe mit 3 etwas günstiger als bei der Wasserbehandlung mit 5 Todesfällen. Die Behandlungsdauer betrug in der Wasserreihe 37, iu der ersten Periode der Thallinisation mit kleinsten Gaben $47^1/_2$, in der Periode der progressiven Thallinisation 38 Tage. Ziehen wir die Resultate der Statistik, so sehen wir, dass die Thallintherapie, speciell der Modus der progressiven Thallinisation vollkommen mit der bis jetzt als am besten anerkannten Behandlungsweise concurriren kann.

Was die Vortheile der Thallintherapie anbetrifft, so ist hier an erster Stelle die ausgezeichnete Beeinflussung des Sensoriums zu betonen, die an und für sich und durch Hintanhaltung vielfacher Complicationen, Decubitus etc. einen hohen Werth besitzt. Dass mit erreichter Apyrese das specifische Krankheitsgefühl so gut wie vollkommen schwindet und einer absoluten Euphorie Platz macht, scheint weiterhin ein nicht zu unterschätzender Umstand. Vom Magen wird das Thallin, abgesehen von ganz vereinzelten Fällen einer Idiosynkrasie, ausgezeichnet vertragen, wie besonders daraus hervorgeht, dass mit erzielter Apyrese meist ein ausgesprochenes Hungergefühl sich einzustellen pflegt. Desgleichen möchte ich annehmen, dass die Thallintherapie als solche e i n e n g ü n s t i g e n E i n f l u s s a u f d i e l o c a l e n P r o c e s s e i m D a r m c a n a l ausübt, indem in mit Thallin behandelten Fällen schwere Complicationen von Seiten des Darmcanals, Darmblutungen, Peritonitis so gut wie nie zur Beobachtung gelangten.

Auf Grund der experimentellen Untersuchungen wurde besonders auf das Verhalten von Herz und Nieren geachtet, jedoch selbst bei den höchsten Gaben eine nachtheilige Wirkung nicht constatirt, indem die Pulsfrequenz mit erreichter Apyrese herabzugehen und die bei Typhus so häufig vorhandenen Eiweissspuren während des Fortlaufs der Therapie zu verschwinden pflegten. Im Gegensatz übte sogar das Thallin bei einem Falle von schwerer typhöser Nierenentzündung ausgezeichnete Wirkung aus, indem sich rasch die beträchtlichen Eiweissmengen herabminderten und schliesslich ganz verschwanden. Schweisse kamen während der continuirlichen Behandlung in der Mehrzahl der Fälle vor, sie erreichten jedoch nie eine den Patienten belästigende Höhe. Ein begünstigender Einfluss auf die Rückbildung des Milztumors konnte nicht constatirt werden, es schien sogar, als ob dieselbe durch die Thallintherapie eher etwas verzögert würde.

Die Hoffnung, dass es mir gelingen würde, durch die Ausschaltung des Fiebers die Consumption des Körpereiweisses herabzusetzen, hat sich nicht bestätigt, indem Patienten, die einen künstlich afebrilen Typhus durchgemacht haben, in der Reconvalescenz, ohne eine bestimmte Organ-Veränderung oder -Erkrankung zu zeigen, in der Mehrzahl der Fälle blass aussahen und sich matt und abgeschlagen fühlten.

Es wird mithin der günstige Einfluss, den die Ausschliessung des Fiebers herbeiführen müsste, dadurch zu nichte gemacht, dass das Thallin bei audauerndem, wochenlangem Gebrauch ohne Schädigung bestimmter Parenchyme dennoch die Gesammternährung als solche ungünstig beeinflusst.

Hinweis, in welcher Weise dies geschehen könne, geben folgende Beobachtungen. Es ist schon mehrfach constatirt worden, dass ein Theil der neuern Antipyretica z. B. Antipyrin, Antifebrin gelegentlich eine beträchtliche Vermehrung der Harnmenge herbeiführen. Das Gleiche gilt auch vom Thallin, da dasselbe insbesondere bei continuirlicher Anwendung manchmal ausgesprochene Polyurie 3000—4000 erzeugen kann. Der Umstand, dass dies besonders bei männlichen Patienten beobachtet wurde, lässt sich wohl am besten durch die Annahme erklären, dass das Thallin als solches in gewissem Grade dursterregend einwirkt, und dass entsprechend den Gewohnheiten des die Charité aufsuchenden Krankenmaterials das Durstgefühl bei diesem Theil der Patienten in weit ausgiebigerer Weise befriedigt zu werden pflegt, als bei Frauen.

Auf die Nachtheile, die die übermässig vermehrte Flüssigkeitsaufnahme bei langandauernden fieberhaften Krankheiten, Typhus abdom. bewirkt, hat jüngst Glax die Aufmerksamkeit gelenkt, und

sollte auch uns Gelegenheit geboten sein, uns in einem eclatanten Fall von der Richtigkeit dieser Anschauung zu überzeugen.

Carl Schulz, recipirt am 14. Krankheitstage, schwerer Typhus abdom. mit sehr ausgesprochenen Darmerscheinungen. Behandlung begann am 15. Krankheitstage mit 0,12 Thallin ständlich, schnelle Steigerung der Thallindosis Entfieberung am 25. Krankheitstage bei einer Dose von 0,52. Weitere Steigerung in den nachfolgenden Tagen bis 0,72. Am 28. Krankheitstage wurden ausgedehnte hydrämische Oedeme constatirt und festgestellt, dass das Körpergewicht in den letzten 8 Tagen von 51,5 auf 58,5 kg zugenommen hatte trotzdem in den allerletzten Tagen die Harnmenge beträgtlich vermehrt war (3400 — 4000). Als nun Thallin ausgesetzt wurde, sofortige Steigerung der Diurese (6000 bis 6500 cc eines eiweissfreien Urins), unter deren Einfluss das Körpergewicht binnen 48 Stunden auf 53 kg herabging und die Oedeme prompt schwanden.

Ueber den engen Connex, der in diesem Falle zwischen Oedem und Thallintherapie bestand, kann nach dem Princip cessante causa cessat effectus kaum ein Zweifel bestehen. Der Umstand, dass hier die Oedeme eine beträchtliche Ausdehnung gewonnen, erklärt sich wohl aus mehreren Umständen, insbesondere aus der durch die profusen Diarrhoen bedingten Inanition des Patienten, durch eine ganz übermässige Wasseraufnahme und zumal dadurch, dass wir, getäuscht durch das sonstige Wohlbefinden des Patienten und noch unbekannt mit diesen Verhältnissen, den Körpergewichtsverhältnissen nicht die genügende Aufmerksamkeit zugewandt hatten. Seither auf diesen Punkt aufmerksam gemacht, wurde stets in den folgenden Fällen aufs sorgfältigste auf eventuelles Auftreten von Oedemen geachtet und nur in 2 Fällen einmal ein ganz leichtes Oedem der Malleolargegend, das andere Mal der Unterlidgegend beobachtet.*)

Was die Genese der Oedeme anbetrifft, so ist zuerst zu betonen, dass dieselben von entzündlichen Veränderungen des Nierenparenchyms nicht abhängen können, da hiergegen neben dem sonstigen Verhalten insbesondere das Fehlen des Eiweiss und die schnelle Resorption der Oedeme sprechen. Nimmt man hingegen mit Glax an, dass während hochfieberhafter Processe an und für sich die secretorische Thätigkeit der Nieren herabgesetzt ist, bedenkt man, dass durch die Ausscheidung grosser Arzneigaben [15—17 g] Thallin das Nierenparenchym beträchtlich in Anspruch genommen ist, so wird man leicht verstehen, dass dann, wenn unter solchen Umständen übergrosse Wassermengen, 5—6 Liter täglich und stetig zugeführt werden, leicht Wasserstauung und deren Consequenzen, Hydrämie und hydrämische Oedeme, ent-

---

*) Bemerkt zu werden verdient, dass auch in der Wasserreihe gegen Ende des Typhus 3mal wenig ansgedehnte Oedeme zur Beobachtung gelangten.

stehen. Von diesem Gesichtspunkte aus wurde in den letzten Fällen die Flüssigkeitsaufnahme des Patienten schärfer ins Auge gefasst, und es scheint nach den bis jetzt vorliegenden Erfahrungen, als ob sich durch zweckmässige Beschränkung übermässiger Wasseraufnahme die Entstehung der Oedeme hintanhalten lässt.

Wenn ich zum Schluss die beiden Versuchsreihen nochmals mit einander vergleiche, so ergiebt sich, dass die Thallintherapie schon in ihrer jetzigen Form, der klassischen als besten anerkannten Behandlungsweise vollkommen ebenbürtig ist. Für die Beurtheilung der Mortalität in beiden Reihen ist weiterhin nicht nur die Zahl, sondern auch der Zeitpunkt des Eintritts des Exitus von maassgebender Bedeutung. Da eine ausführliche Mittheilung des gesammten Beobachtungsmaterials später anderweitig erfolgen soll, beschränke ich mich hier nur auf die Bemerkung, dass in der Wasserreihe die Mehrzahl der Todesfälle auf die Höhe des Typhusprocesses fiel, während dieselben bei der Thallinbehandlung in eine spätere Periode fielen, indem der eine Fall in einem (nicht mehr mit Thallin behandelten) Recidiv, der zweite während eines durch Diätfehler bedingten Recidivs an Pneumonie, der dritte nicht ganz durchsichtige Fall erst nach Monaten an einem perforirenden Milzabscess endete. Aus diesen Ergebnissen und Resultaten der klinischen Beobachtungen möchte ich folgern, dass die Stärke der Thallintherapie in der Behandlung der Typhushöhe beruhe, und dass sie die dieser Periode eignen Gefahren in noch wirksamerer Weise bekämpfe, als es bisher möglich war.*)

Umgekehrt verhält es sich für die zweite Periode und Reconvalescenz, die bei der Wasserbehandlung einen befriedigenderen Ver-

---

*) Nachträgliche Anmerkung. Näheres ergiebt sich aus der Inauguraldissertation von Dr. Lippmann (Würzburg 1891), in welcher das casuistische Material sorgfältig zusammengestellt ist. Erwähnen möchte ich noch, dass auch von Rütimeyer und zuletzt noch von der Sahli'schen Klinik aus sehr befriedigende Resultate mit der Thallinisation erreicht wurden.

Für die Praxis ist nach meiner Ansicht diese Methode insofern nicht empfehlenswerth, als sie an den Arzt und das Wartepersonal die grössten Anforderungen stellt. Dagegen dürfte das Hauptinteresse der Thallinisation in der Beantwortung der Frage liegen, ob das Fieber als solches für den Verlauf der Infectionskrankheiten von Vortheil sei oder nicht. Es giebt wohl keine andere Methode, durch die man einen hochfebrilen Typhus binnen wenigen Tagen — beim Fortbestehen der pathologischen Processe — dauernd bei normaler Temperatur halten kann. Die mitgetheilten Thatsachen sprechen nicht für eine hervorragende Zweckmässigkeit des febrilen Processes.

lauf nehmen, offenbar aus dem Grunde, weil durch die wochenlang andauernde Zuführung von Thallin der Kräftezustand leidet. Es wird also mein Bestreben sein, die Vortheile beider Methoden möglichst zu vereinigen, etwa in der Art, dass die Thallinbehandlung nicht mehr bis zum vollkommenen Ablauf des typhösen Processes durchgeführt wird, sondern auf die Höhe des Processes beschränkt bleibt.

Ueber die Methylenblaureaction der lebenden Nervensubstanz.

(Deutsche medicinische Wochenschrift 1886 Nr. 4.)

Wenn ich heute vor dieser Gesellschaft eine Untersuchungsreihe bespreche, die sich in erster Reihe mit rein histologischen Fragen beschäftigt, so halte ich es für doppelt geboten, Ihnen die Gesichtspunkte, die für mich hierbei massgebend sind, klar zu legen, da dieselben nach manchen Richtungen ein allgemeineres Interesse verdienen dürften. Auch diese Studie befasst sich mit Ergebnissen, die am lebenden Thier nach Einführung von Farbstoffen gewonnen wurden, und muss ich, da ich vielfach eine falsche Deutung dieser Richtung angetroffen habe, nothgedrungener Weise die Principien und die Ziele der neuaufblühenden farbenanalytischen Methodik besprechen.

Die vielfache Verwendung, welche die Pigmente in der Histologie und den benachbarten Fächern gefunden haben, ist Ihnen Allen bekannt und darf unbestritten behauptet werden, dass keine andere Methode in gleichem Maasse zu dem fast vollendeten Ausbau der modernen Gewebelehre beigetragen habe. Dennoch lässt sich nicht verkennen, dass dieser Weg, derjenige der Färbung des Todten oder Ertödteten, uns nur rein anatomische Aufschlüsse über die Structur und Architektonik der Gewebe geben kann, uns aber in Betreff der Eigenschaften der lebenden Zellen, die den Biologen am meisten interessiren, vollkommen im Stich lässt. *Will man diese Functionen kennen lernen, so muss man die normalen Gewebe mitten auf der Höhe ihrer Function tingiren, d. h. den Färbungsact in den Organismus selbst verlegen.* Es ergiebt sich hieraus die Nothwendigkeit der vitalen Farbzuführung, und glaube ich, gestützt auf langjährige Erfahrungen, es aussprechen zu müssen, dass die schwierigen bedeutungsvollen Fragen des Zelllebens, die jeder andern Untersuchungsweise trotzen, nur auf diesem Wege einer befriedigenden Lösung entgegensehen.

Unter welchen Bedingungen die Zelle athmet, welche Stoffe die Zelle aufnimmt, welche Reaction sie besitzt, welche specifischen Verwandtschaften (Attraction) ihr zukommen, wie sie sich gegen körniges Material verhält, wird sicher nur auf dem Wege der Farbenanalyse erkannt werden. Ich verzichte darauf, die vielen Gesichtspunkte, die sich aus einer solchen Anschauung ergeben, hier herzuzählen und begnüge mich, nur einen von ihnen des Weiteren auszuführen.

In einer Zeit, in der das Stadium der Bacterien und der von ihnen erzeugten Ptomaïne in den Vordergrund gerückt ist, wendet sich das allgemeine Interesse wieder mehr der Lehre von den Giften und ihren Wirkungen zu, die uns nicht nur zur Bekämpfung, sondern auch zur Erklärung von Krankheitsprocessen verhelfen sollen. Ich kann nun nicht leugnen, dass der moderne Schematismus der Pharmakologie uns nach manchen Richtungen hin unbefriedigt lässt. Unwillkürlich erhält man den Eindruck, als ob die vielgliederige Gruppenbildung eben nichts sei als der nackte Ausdruck der physiologisch beobachteten Thatsachen, dass aber hierbei gerade der Kernpunkt, die Frage nach dem Wesen und der Ursache der specifischen Wirkungen in den Hintergrund getreten sei. Zweck der Pharmakologie müsste es sein, festzustellen, nicht nur dass, sondern warum ein bestimmtes Gift einen bestimmten Nervenapparat afficire. Solches wird jedoch nur dann möglich sein, wenn die Pharmakologie von dem bis jetzt ziemlich einseitig verfolgten Wege abgehen und versuchen würde, durch anatomische und biologische Untersuchungen das Wesen der Functionsstörung klar zu legen. Hierbei dürfte sie der Beihülfe der vitalen Farbenanalyse kaum entbehren können.

Es ist in hohem Grade wahrscheinlich, dass eine bestimmt toxische Substanz primär und an erster Stelle nur die Elemente afficiren kann, zu denen sie thatsächlich gelangt und von denen sie in hervorragender Weise aufgenommen wird. Es ergiebt sich hieraus die Forderung, zunächst die Vertheilungsgesetze eines Körpers festzustellen und dann mit diesen Ergebnissen die physiologische Wirkung in Beziehung zu setzen. Für die Alkaloide, die ja in erster Reihe in Betracht kommen, wäre ein solches Unternehmen bei der Kleinheit der wirksamen Dosis und dem Mangel geeigneter mikrochemischer Reaction ganz aussichtslos. Bei den Farbstoffen bietet dagegen eine solche Untersuchung weit geringere Schwierigkeiten dar, indem der topische Nachweis sich ohne Weiteres aus ihren sinnfälligen Eigenschaften ergiebt. Nun besitzen wir zur Zeit eine ausserordentliche Fülle synthetischer Farbstoffe, deren Structur bis in das kleinste Detail erkannt ist, und scheint das vorliegende Material schon auszu-

reichen, um wichtige Beziehungen, die zwischen Constitution und Vertheilung bestehen, mit Klarheit erkennen zu lassen. In welcher Weise derartige farbenanalytische Untersuchungen vorzunehmen sind, wird aus der folgenden Mittheilung erhellen, und glaube ich, dass in weiterer Verfolgung dieser Principien sich die Vertheilungs- und Wirkungsart organischer Körper in einfacher und klarer Weise wird definiren lassen.

Im Fortlauf meiner Untersuchungen fand ich, dass das Methylenblau eine ausserordentliche Verwandtschaft zu den feinsten Verzweigungen des Achsencylinders besitzt, und es daher möglich ist, bestimmte Nervenendigungen in noch lebendem Zustande und mit einer Deutlichkeit zu verfolgen, die durch keine andere Methode erreicht werden kann. Wie Sie wissen, besitzen wir zur Zeit für die Darstellung der peripheren Nervenendigungen nur die von Cohnheim entdeckte Vergoldungsmethode, der wir alle Fortschritte auf diesem Gebiete zu verdanken haben. Nichts destoweniger ist schon lange eine andere Methode zur Darstellung von Nervenendigungen als ein dringendes Bedürfniss erachtet worden, besonders aus dem Grunde, weil einerseits die Vergoldung vielfach vollkommen versagt und andererseits Artefacte bei der Behandlung mit den stark wirkenden Reagentien nicht ausgeschlossen sind.

Der Vorzug der biologischen Methylenblaufärbung vor der Goldmethode beruht darin, dass sie uns erstens die Endapparate in ihren vollkommen natürlichen Verhältnissen zeigt, zweitens, dass sie vielfach Nervenendigungen darstellt, die auf dem anderen Wege nicht erhältlich sind. Selbstverständlich hat auch die biologische Methylenblaufärbung ihre bestimmten Uebelstände, von denen ich hier nur die Vergänglichkeit der Präparate und die Begrenzung auf bestimmte Nervengebiete hervorheben möchte.

Es liegt nicht in meiner Absicht, in diesem Verein die anatomischen Resultate, die ich im Verlauf der Untersuchungen gewonnen habe, in ihren Einzelheiten vorzuführen, um so weniger als ich dieselben in einer in Vorbereitung befindlichen Monographie ausführlich darstellen werde; ich begnüge mich nur, um einen Einblick in die Leistungsfähigkeit der Präparate zu geben, einige Tafeln zu demonstriren, die von Herrn Laatsch treu nach der Natur gezeichnet sind.

I. Die erste Tafel zeigt Ihnen die Geschmackspapille des Frosches, deren Nervenreichthum so gross ist, dass diese Gebilde schon makroskopisch durch ihre intensiv blaue Farbe hervortreten. Dicht unter dem Epithel der Geschmacksscheibe finden Sie einen dichtesten Plexus feinster mit mehr oder weniger grossen Varicositäten versehener

Achsencylinder. Die Sinneszellen legen sich mit ihren Endigungen an die Varicositäten dieses Netzes an, ohne mit ihnen jedoch zu verschmelzen. Aus dem Grundplexus treten weiterhin ins Epithel feine Stämmchen über, von denen ein Theil sich zu den Sinneszellen hinbegiebt, um in deren Oberfläche mit einem höchst scharfen kleinen Knöpfchen zu endigen. Aus diesen Bildern geht mit Evidenz hervor, dass die Geschmacksnerven mit den Geschmackszellen nicht continuirlich, sondern per contiguitatem verbunden sind.

II. Riechschleimhaut des Frosches mit intensiv gefärbten Sinneszellen, deren centrales Ende allmählich und ohne jede scharfe Grenze in eine varciöse Nervenfibrille übergeht.

III. Typische Muskelendplatten aus dem Augenmuskel.

IV. Reicher Gefässplexus um eine kleine Vene mit vereinzelten intensiv blau gefärbten Circularmuskeln, die nach meinen Erfahrungen als Vasoconstrictoren κατ᾽ ἐξοχὴν anzusprechen sind.

V. Zeichnungen von schlagenden Vorhof des Froschherzens mit reichem Nervenplexus nnd eigenthümlichen, intensiv blau gefärbten Herzmuskelfasern.

VI. Sensible Nervenendapparate aus der Blase des Frosches. Dieselben präsentiren sich als ziemlich grosse rundliche Flecken, die aus der successiven Theilung einer einzigen markhaltigen Nervenfaser hervorgehen. Die Terminalfasern dieser Verzweigung tragen sämmtlich endständige Knöpfe.

VII. Zeichnungen, die einem lebenden, noch unter dem Mikroskop herumkriechenden Wurm entnommen sind. Man sieht zahlreiche wolkig blau gefärbte Ganglienzellen, die einen helleren Kern und einen relativ grossen Nucleolus haben, der eine compacte relativ dicke und intensiv blaue Aussenzone erkennen lässt. Die vielfachen Fortsätze lassen sich ohne Weiteres bis zu den Muskeln verfolgen, die ebenfalls von blauer Farbe sind und die mit einander durch schmale Brücken verbunden sind. Die feine Nervenfaser tritt zur Muskulatur heran, um sofort mit ihr zu verschmelzen, ohne irgend welchen Endapparat zu bilden.

VIII. Die folgenden drei Tafeln zeigen Zeichnungen von Ganglienzellen, die mir einer besonderen und ausführlichen Besprechung werth zu sein scheinen. Die sympathischen Ganglienzellen sind, wie bekannt, bipolar, indem der eine gerade Fortsatz von dem zweiten, als Spiralfaser bezeichneten umwunden wird. Bei den Methylenblauversuchen färbt sich sonderbarer Weise ausschliesslich die Spiralfaser blau, und ist es auf diese Weise möglich geworden, die Endigung dieses Gebildes mit aller Bestimmtheit präcisiren zu können. Nach

meinen Beobachtungen bildet die Spiralfaser durch Theilung in feinste Fibrillen ein Nervenendnetz, welches bald nur einen Theil, bald die gesammte Oberfläche der Zelle mit seinen Maschen umflechtet. Von diesem Netz pflegen sich einzelne Reiserchen abzulösen, die, auf der Oberfläche der Zelle verlaufend, distincte mit knopfförmigen Terminalanschwellungen versehene Endbüschel bilden. Die höchst eleganten und verschiedenartigen Bilder, die man auf diese Weise erzielt, sehen Sie auf der einen Tafel, und wäre es eine vergebliche Mühe, die verschiedenen Modificationen und Abweichungen, die sich aus diesem Grundtypus entwickeln, einzeln schildern zu wollen. Von Bedeutung ist es, dass ich bei genügender Blauinfusion in keiner Zelle des Sympathicusstammes diese Nervenendnetze vermisste und dass ich dieselben in gleicher Weise in den kleinen gangliösen Zellanschwellungen der verschiedensten Organe, wie Blase, Herz, Gaumen, Lunge etc., wiederfinden konnte. Ich halte also die von mir aufgefundene zur Spiralfaser gehörige Oberflächenverbreitung für ein Characteristicum aller sympathischen Zellen.

Welche Schlussfolgerungen ergeben sich nun aus diesen Befunden? Die von mir gefundene Thatsache, dass der gerade Fortsatz nicht die geringste Affinität zum Methylenbau besitze, deutet auf principielle Differenzen der Function hin, und steht eine solche Auffassung im besten Einklang mit der von Axel, Key und Rezius gefundenen Thatsache, dass nur die umwundene Faser sich mit einer Markhülle umgebe. Schon die tinctoriale Differenz spricht nach meinen Erfahrungen dafür, dass die umwundene Faser der centripetalen, die gerade Faser der centrifugalen Leitung gewidmet sei, und wird Jeder, der einmal derartige Bilder gesehen hat, unwillkürlich zur Annahme gedrängt, dass diese auf die Oberfläche der Zelle applicirte Endigung ihr Analogon in den Nervenendigungen der quergestreiften Muskelfasern finde und sich von diesem Schema nur durch höhere Ausbildung unterscheide. Wir gelangen daher zu der Vorstellung, dass durch die umwundene Faser Reize zugeführt, die auf die Ganglienoberfläche mit Hülfe der Endausbreitung ziemlich gleichmässig projicirt werden. Während die Muskelfaser auf diese Entladung durch Contraction antwortet, reagirt die Ganglienzelle in ihrer specifischen Weise durch einen sich in der geraden Faser nach Aussen fortpflanzenden Erregungsvorgang. Erwähnen möchte ich, dass ich einige Male Bilder gesehen habe, die noch eine weitere Analogie zwischen Ganglienzelle und Muskelfaser erkennen liessen. Ich fand nämlich weitere Differenzirungen in der Ganglienzelle selbst, indem ein umfänglicher centraler Theil, der den Kern barg und der mit dem geraden Fort-

satz in Continuität stand, sich durch Blaufärbung von dem homogenen peripheren Theil abhob, auf dessen Oberfläche sich die dunkel gefärbte Endverbreitung befand. Ungezwungener Weise lässt sich an einer solchen Zelle die Nervenendverbreitung mit dem Muskelendgeweih, die helle periphere Zone mit der Substanz der Muskelsohle, der centrale blau gefärbte Antheil mit der Muskelfaser selbst vergleichen. Ich denke, dass diese Thatsachen eine Bedeutung für die Physiologie und Pharmakologie gewinnen werden, da es sehr wahrscheinlich ist, dass diese Endausbreitung ähnlich wie das Methylenblau auch andere [giftige] Körper in sich localisiren wird und so ähnlich wie die Muskelendplatte einer isolirten Lähmung zugänglich sei.

Ueberraschend ist gewiss der Umstand, dass Achsencylinder nicht mit der Substanz der Zelle zu einem einheitlichen Ganzen verschmelzen, sondern auf ihr scharf abgesetzt gleichwie auf einem fremden dishomogenen Material enden. Es wird hierdurch die alte Anschauung, als ob die Ausläufer der Ganglienzelle promiscue directe Zellfortsätze wären, definitiv beseitigt, und schien es mir bei der principiellen Bedeutung geboten, noch eine andere Art Ganglienzellen nach dieser Richtung hin zu prüfen. Ich wählte das Spinalganglion der Frösche zum Untersuchungsobject. Wie Sie wissen, besteht dasselbe aus grossen Ganglienkörpern, die, ähnlich wie eine Birne am Stiel, an einem dicken Fortsatze hängen, der im weiteren Verlaufe sich gablig theilt (tube en T). Bei meinen Methylenblauversuchen fand ich, dass gewöhnlich die Zellkörper selbst farblos blieben, während sich die Nervenfaser intensiv färbte. Der Uebergang der Nervenfaser in die Ganglienzelle erfolgte mit Hülfe eines kurzen Zwischenstückes, das aus blauen Fibrillen besteht, die unmittelbar nach Eintritt in die Zelle enden. Bei der Sauerstoffzehrung blieb dieses Endstück relativ lange unreducirt und zeigte dann eine eigenthümlich grünlich blaue Färbung. (Nüance des Aethylenblaues.)

Weitere Untersuchungen, die mit grossen Schwierigkeiten verbunden waren, zeigten jedoch noch etwas anderes, nämlich eine zweite intensiv blau violette Oberflächenendigung, die eine Modification der am Sympathicus gefundenen Verhältnisse darstellt. Von diesen unterscheidet sich die spinale Endigung in folgenden Punkten:

I. nimmt sie nur einen kleinen Raum der Zellenfläche ein,

II. unterscheidet sie sich durch einen weit einfacheren Bau und

III. durch die Bildung colossaler Varicositäten und Endknöpfe, die oft deutliche Impressionen der Zelloberfläche hervorrufen. Die Fasern, aus denen diese Endigung hervorgeht, sind ausserordentlich

fein, und ist es mir daher nicht möglich gewesen, ihren Verlauf oder ihren Ursprung erforschen zu können.

Es sind mithin auch die Spinalganglien ähnlich gebaut wie die sympathischen, indem beide eine Oberflächenendigung und einen geraden Fortsatz besitzen. Sie unterscheiden sich von einander scharf erstens durch die Configuration der Oberflächenendigung und zweitens durch das verschiedene färberische Verhalten der geraden Fortsätze. Die Gesichtspunkte, die sich aus diesen höchst überraschenden Befunden ergeben, liegen klar auf der Hand, und dürfte es fortan geboten sein, Zellfortsätze und Zellansätze der Ganglienzellen mit aller Schärfe auseinander zu halten. Nach meinen bisherigen allerdings nur fragmentarischen Beobachtungen scheint der Achsencylinderfortsatz der multipolaren Ganglienzellen dem Leibe derselben angelagert zu sein, während die Protoplasmafortsätze als wirkliche Ausläufe des Zellprotoplasmas ihren Namen mit vollstem Recht führen.

Um in das Wesen der Methylenblaufärbung einen Einblick zu gewinnen, ist es nothwendig, in kurzen Zügen die Vertheilung der blau gefärbten Elemente zu schildern. Beim Kaninchen färben sich, wie schon erwähnt, insbesondere die peripheren Endausbreitungen des Nervensystems, während die groben Nervenstämme selbst in ihrer Gesammtheit ungefärbt bleiben.

Durch Methylenblau werden in ihrer Gesammtheit dargestellt

I. Alle sensiblen Fasern;

II. Geschmacks- und Geruchsendigungen;

III. Die Nerven der glatten Musculatur des und Herzens.

Im Gegensatz hierzu pflegen sich die notorischen Nervenendigungen der Willkürmuskeln nicht zu färben, und habe ich erst nach langem Suchen einige wenige Muskelgruppen angetroffen, die wie die gesammten Augenmuskeln, die des Zwerchfells und des Kehlkopfes hiervon eine Ausnahme machten.

Im centralen Nervensystem werden durch Methylenblau zwei verschiedene Dinge dargestellt, nämlich

a. Relativ starke Fasern besonders reichlich in allen Kernen der Medulla oblongata, spärlicher im Gehirn;

b. Ein dichtes Geflecht feinster varicöser Nervenfibrillen, die mit Ganglienzellen zusammenhängen*) (Grosshirnrinde).

---

*) In der Retina findet man in der Ganglienzellenschicht ein höchst elegantes, flächenförmig ausgebreitetes Netz feinster varicöser Fibrillen, die die Ausstrahlung multipolarer intensiv gefärbter Ganglienzellen darstellen. Es entspricht dieses Netz in seinem Habitus dem Nervengeflecht der Grosshirnrinde

Beim Frosch verhalten sich die Färbungsverhältnisse der peripheren Endausbreitungen ganz ähnlich wie beim Kaninchen, und pflegen hier insbesondere die Augenmuskeln eine blaue sichelförmige Stelle zu zeigen, die aus einem geradezu verwirrenden Geflecht von Nerven und Endplatten zusammengesetzt ist.

Auch beim Krebs erzielt man leicht Färbungen sensibler und motorischer Nerven. Die quergestreiften Muskelfasern lassen hier zwei Unterarten erkennen, die auch sonst morphologisch in Betreff ihrer sonstigen Eigenschaften unterschieden sind. Die eine Art, die schmale fein gestreifte Fasern enthält, entspricht in ihren Innervationsverhältnissen vollkommen dem Typus der glatten Muskelfasern, indem die Nerven sich intensiv färben und intramusculäre Plexus bilden. Die zweite Art breiterer und grob quergestreifter entspricht vollkommen den quergestreiften Muskelfasern der höheren Thiere, indem die Nerven isolirt verlaufen, Oberflächenendverzweigungen bilden, welche durch Methylenblau nur ganz ausnahmsweise gefärbt werden. Ich erwähne diesen Umstand besonders aus dem Grunde, weil die Vergoldungsmethode bei den Muskeln wirbelloser Thiere vollkommen versagt, dass ich an Würmern ebenfalls Färbungen des Nervenmuskelsystems erzielt habe, entnehmen Sie den circulirenden Zeichnungen. Am einfachsten ist es, um möglichst naturgemässe Verhältnisse zu erhalten, hierzu die in der Froschblase schmarotzenden Eingeweidewürmchen zu verwenden, die bei Methylenblauinfusionen des Frosches das blaue Serum in sich aufsaugen.

Ich muss daher auf Grund dieser und noch anderer vergleichenden anatomischen Untersuchungen die Methylenblaureaction als eine allgemeine Eigenschaft der Achsencylindersubstanzen ansehen und sie somit in directe Beziehung mit der Function der Nervensubstanz bringen. Es dürfte daher wohl der Mühe verlohnen, die hier in Betracht kommenden Bedingungen einer analytischen Untersuchung zu unterziehen, die naturgemäss an erster Stelle, die folgenden zwei Fragen zu beantworten hat.

1. Warum färbt Methylenblau die Nerven? und
2. Warum färben sich die Nerven im Methylenblau?

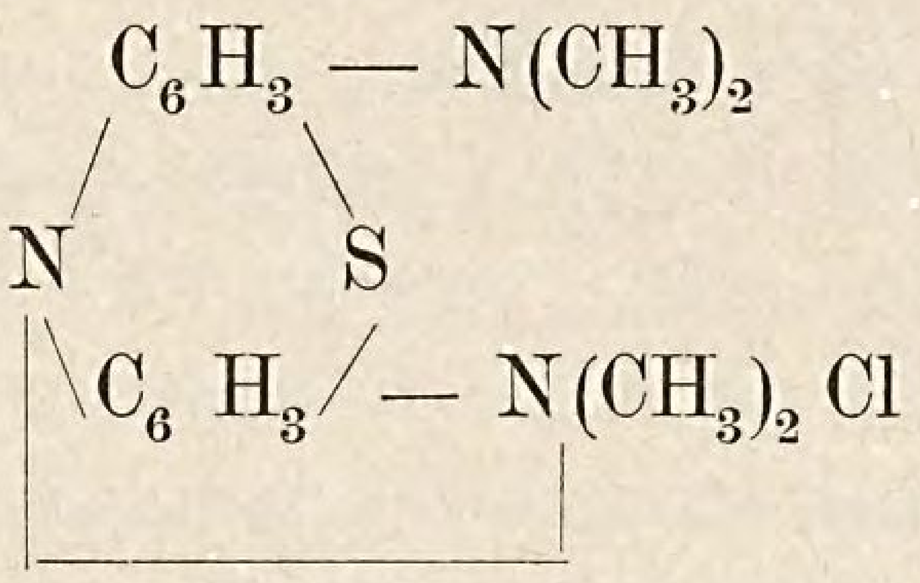
Die erste Frage ist rein chemischer Natur und und ihre Beant-

---

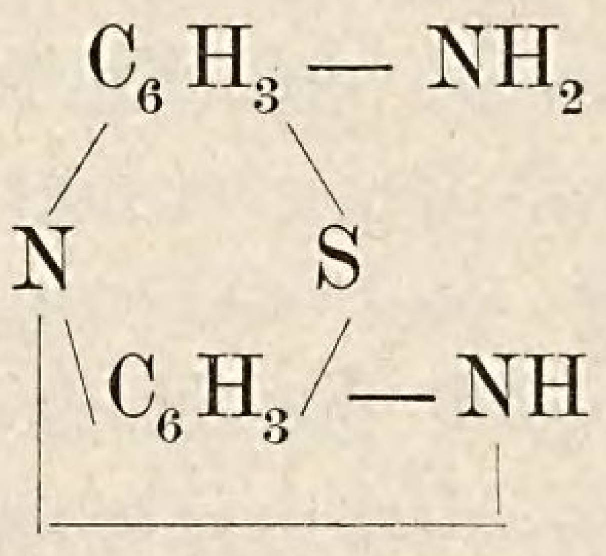
so vollkommen, dass es erlaubt erscheint, der Sehhaut ein Stüchchen Gehirn und somit eine bestimmte Art von Eigenempfindung zuzuschreiben. Es ist daher nicht gestattet, die Retina als einfaches Endorgan aufzufassen, und verlieren hierdurch die Gründe, die jüngst Filehne für die centrale Entstehung des Lichtstaubes und der Nachbilder beigebracht hat, ein gut Theil ihrer Beweiskraft.

wortung durch den glücklichen Umstand ermöglicht, dass im letzten Jahre die Constitution des Methylenblau durch Prof. Bernthsen aufgeklärt worden ist. Durch den Umstand, dass weder Fuchsin, Methylviolett, Saffranin Nervenfasern darstellte, wurde es wahrscheinlich, dass diese Eigenschaft durch eine ganz bestimmte chemische Eigenthümlichkeit des Methylenblau bedingt sein müsse, und war es naheliegend, an erster Stelle an die im Methylenblau enthaltene Schwefelgruppe zu denken. Diese Vermuthung habe ich in folgender Weise experimentell bestätigen können.

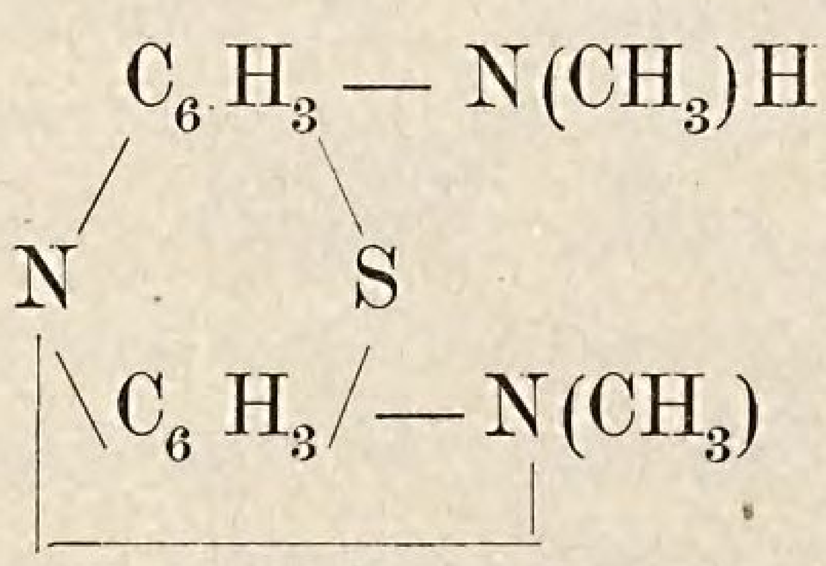
Das Methylenblau entsteht, wie bekannt, aus dem Dimethylparaphenylendiamin durch die Lauth'sche Reaction (combinirte Wirkung von H_2S und $Fe_2\ Cl_6$), und kommt nach Bernthsen's Untersuchungen dem salzsauren Methylenblau folgende Formel zu:



Es enthält mithin das Methylenblau zwei Dimethylaminreste, und habe ich zunächst, um den Einfluss der Methylgruppe sicher stellen, niedere Homologe des Methylblau, nämlich das Thionin und das symmetrische Dimethylthionin untersucht und beide Verbindungen nervenfärbend gefunden.

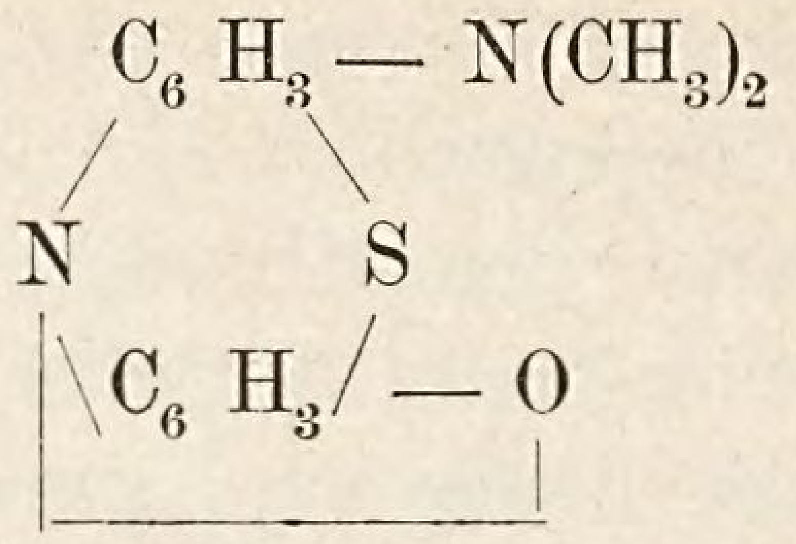


Thionin.

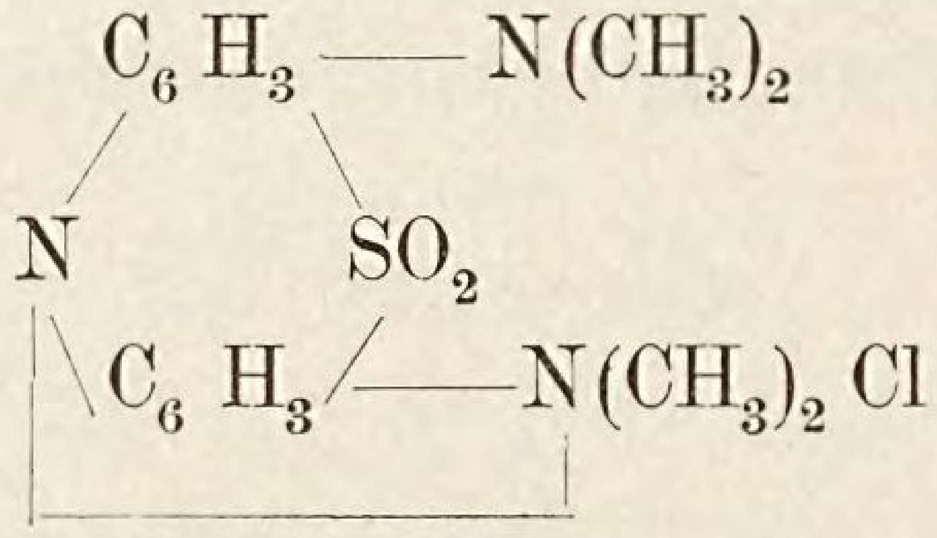


Dimethylthionin.

Das von Bernthsen entdeckte Methylenviolett ist wegen der ausserordentlich ungünstigen Löslichkeitsverhältnisse schwer zu diesen Versuchen zu benutzen, jedoch habe einige Fälle deutlicher Nerven-

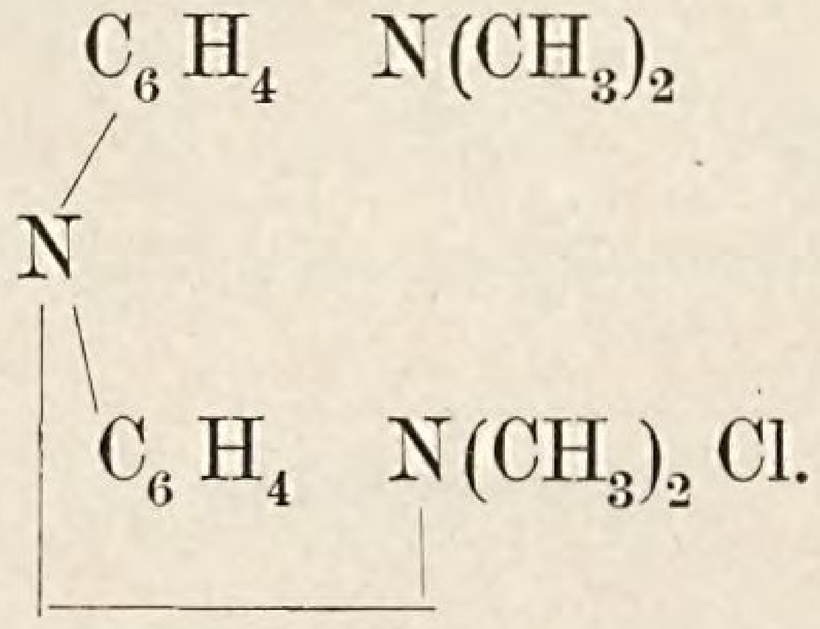


färbung im Herzen erzielen können. Es beweist dieser Umstand immerhin, dass vom theoretischen Standpunkte schon die Anwesenheit einer basischen Gruppe, eines Ammoniakrestes, für das Zustandekommen der Nervenfärbung ausreiche. Weiterhin habe ich das von Bernthsen aufgefundene Sulfon des Methylenblau, des Methylenazur*) in



Anwendung gezogen und hiermit die ganz gleichen Nervenfärbungen wie mit dem Methylenblau selbst erzielt, wie solches auch a priori zu erwarten stand, da beide Farbstoffe eine ihre Trennung sehr erschwerende Analogie besitzen. Es geht hieraus hervor, dass es für das Zustandekommen der Reaction ganz gleichgiltig ist, ob der Schwefel nach Art des Phenylsulfids oder des Phenylsulfons gebunden ist.

Ich habe nun weiterhin, um den Einfluss des Schwefels zu eruiren, einen Körper untersucht, der in seiner Constitution vollkommen dem Methylenblau entspricht und sich nur durch den Mangel des Schwefels von ihm unterscheidet. Es ist das von Bindschedler entdeckte Dimethylphenylengrün, das durch gleichzeitige Oxydation von Dimethylparaphenylendiamin und Dimethylanilin entsteht, und dem folgende Constitution zukommt:



*) Ich verdanke diese kostbare Verbindung dem gütigen Entgegenkommen des Herrn Prof. Bernthsen, dem ich hierfür meinen besten Dank ausspreche.

Das Bindschedler'sche Grün unterscheidet sich nun in ganz wesentlichen Punkten vom Methylenblau; 1. durch eine eminente Toxicität, 2. durch den Mangel jeder Nervenfärbung und 3. dadurch, dass es alle Herzmuskelfasern gleichmässig grün färbt, während das Methylenblau, wie schon erwähnt, nur eine Art der Muskelzellen in specifischer Weise tingirt. Es geht aus diesem letzten entscheidenden Versuche hervor, dass in der That die Nervenfärbung durch den Eintritt des Schwefels hervorgerufen sei, und behalte ich mir vor, die eigenthümliche Rolle, die dem Schwefel hierbei zukommt, durch weitere experimentelle synthetische Untersuchungen aufzuklären. —

Ich gehe nun zur Beantwortung der zweiten Frage über, warum sich bei höheren Thieren nicht alle Nervenendigungen, sondern nur ein Theil von ihnen durch Methylenblau färben. Auf die Klarlegung dieser Verhältnisse möchte ich einen um so grösseren Werth legen, als mir dieselbe für das Verständniss der Alkaloïdwirkung von fundamentaler Bedeutung zu sein scheint. Man könnte annehmen, dass in den durch Methylenblau färbbaren Nerven eine Substanz vorhanden wäre, die zum Methylenblau eine besonders grosse Affinität besässe. Jedoch würde man durch diese Hypothese zu ganz sonderbaren Ergebnissen geführt werden, indem man, um ein Beispiel anzuführen, eine principielle chemische Differenz zwischen den Nervenendigungen am Augenmuskel und denen der Skelettmusculatur aufstellen müsste. Viel wahrscheinlicher erscheint die Annahme, dass die Achsencylindersubstanz an allen Orten sich aus denselben chemischen Constituentien aufbaue, und die verschiedenartige Reaction gegen Farbstoffe und Alkaloide auf eine Verschiedenartigkeit bestimmter und bestimmender Nebenumstände zurückzuführen sei. Ich werde mich bemühen, diese Verhältnisse an dem concreten Beispiele darzulegen.

Bei Froschversuchen fiel es mir oft auf, dass die Färbung der Geschmacksnerven besonders dann prompt erfolgte, wenn durch künstliches Aufsperren des Maules die Zunge der atmosphärischen Luft ausgesetzt wurde, dieselbe dagegen häufig ausblieb, wenn die Zungenoberfläche andauernd dem Gaumen angelagert blieb. Ich glaubte, diese Beobachtung nur dadurch interpretiren zn können, dass eine bessere Sauerstoffsättigung der Nervenendigungen die Färbung durch Methylenblau begünstige. Eine werthvolle Bestätigung dieser Annahme erblicke ich in dem am Muskelsystem erhobenen Befunde.

In meiner Monographie über das Sauerstoffbedürfniss des Organismus habe ich gezeigt, dass die Sauerstoffsättigung der verschiedenen Muskeln eine verschiedenartige sei. Am Besten versorgt

fand ich die Augen-, Kehlkopf- insbesondere aber die Zwerchfellmuskeln. Es ist gewiss eine höchst interessante Thatsache, dass gerade an den gleichen Orten Methylenblau die Nervenendigungen darstellt. Aus dieser Coincidenz glaube ich folgern zu müssen, dass in der That Nervenbläuung und Sauerstoffsättigung zu einander in engem Connex stehen, indem nur die mit Sauerstoff annähernd gesättigten und daher nicht reductionskräftigen Nervenendigungen sich mit Methylenblau bereichern. Es steht übrigens diese Thatsache mit den Befunden, die ich früher in meiner Broschüre über das Sauerstoffbedürfniss auseinandergesetzt habe, in vollster Uebereinstimmung, indem sich im Allgemeinen die damals verwandten Farbstoffe, wie Alizarinblau, Indophenolblau, gerade an den Orten aufstapelten, in denen sie ungeändert blieben, während die reductionskräftigen Parenchyme, wie Leber, Lunge etc., meist nur ganz geringe Mengen der entstehenden Reductionsproducte enthielten*).

Unmöglich wird man jedoch mit diesem Erklärungsprincipe allein auskommen können, da offenbar vielfach Nervenfasern, die sich wie die der Hirnrinde und des Rückenmarks der besten Sauerstoffverhältnisse erfreuen, durch Methylenblau nicht dargestellt werden. Auch würde es, um ein weiteres Beispiel anzuführen, recht gezwungen erscheinen, wenn man der geraden Faser der sympathischen Ganglienzelle eine schlechtere Sauerstoffsättigung als der gewundenen zuschreiben wollte.

Methylenblaulösungen erfahren durch Zusatz von kohlensauren oder ätzenden Alkalien keine Veränderung ihrer Nüancen. Im Gegensatze hierzu zeigen die Lösungen des Thionins, Dimethylthionins und Methylenazurs eine Farbenveränderung ins Rothe, die häufig mit einer Abscheidung der körnigen in Freiheit gesetzten Basis einhergeht. Ich habe mich nun beim Frosche überzeugt, dass bei Anwendung der letzten drei Farbstoffe die Färbung der Nervenendigungen eine metachromatische ist, indem sie sich durch eine exquisit ins Rothe ziehende

*) Diese Erscheinung lässt sich wohl am Besten in der Weise deuten, wie ich dies in meinem Buche pag. 16 gethan habe: „Nehmen wir an, dass in irgend eine Zelle ein löslicher, küpenbildender Körper eingeführt und in ihr reducirt werde, so lässt sich leicht beweisen, dass der reducirte Farbstoff schnell aus der Zelle reëliminirt werden muss. Zweifelsohne kann der Farbstoff in die Zelle nur durch Diffusion hineingelangt sein, und ist, da die Reductionsstoffe der küpenbildenden Farben insgesammt leichter diffundiren als die Farben selbst, mit Sicherheit anzunehmen, dass das Reductionsproduct ohne Schwierigkeit aus der Zelle heraustreten kann. Es wird dieser Durchtritt der Leukoproducte um so energischer stattfinden müssen, da im Blutserum selbst der Farbstoff nur in oxydirter Form bestehen kann, und daher die die Zellen umspülende Blutflüssigkeit stets frei von reducirtem Farbstoff ist.“

Färbung von der Umgebung unterscheiden. Hieraus glaube ich den Schluss ziehen zu müssen, dass die gefärbten Nervenfasern eine alkalische Reaction besitzen und somit im Stande sind, einen Theil des aufgenomenen Farbstoffes in die rothgefärbte Base zu zersetzen. Sauerstoffsättigung und alkalische Reaction sind mithin die beiden Bedingungen, von denen die Methylenblaureaction des Nervensystems abhängig ist.

Dass die Grosshirnrinde, die durch ein Geflecht intensiv blauer Fasern ausgezeichnet ist, thatsächlich alkalisch reagirende Nervenfasern enthalten müsse, geht ohne Weiteres aus den Beobachtungen, die von Liebreich und jüngst von Langgendorf kundgegeben sind, hervor, indem Beide frisch herausgeschnittene Rindenstücke Lakmus bläuend fanden. Ganz abweichend hiervon sind die Resultate, welche Lieberkühn und Edinger mit Hülfe von Alizarininfusion erhalten haben, indem hier nach Einführung der violetten Natriumverbindung eine gelbe Färbung des Hirns auftrat, die von den Autoren nur auf eine saure Reaction der Rindensubstanz bezogen werden konnte. In dieser Allgemeinheit ist der Schluss sicher nicht richtig. Ebenso wie das Methylenblau nur von bestimmten [alkalischen] Fasern aufgenommen wird, stapelt sich offenbar das Alizarinblau in andern [sauern] Gebieten auf, und ist daher die Alizarinreaction nicht ein Indicator für die gesammte Rinde, sondern nur bestimmter in ihr erhaltene Gebilde, die nach der ganzen Sachlage nichts Anderes als Nervenfibrillen sein können.

Wenn wir somit gezwungen sind, sauer und alkalisch reagirende Fasern anzunehmen, so können wir kaum zweifeln dass auch neutral reagirende Fasern vorkommen werden. Man gelangt so zu der Vorstellung, als ob im Nervensysteme je nach dem Orte und der Function eine vieltönige Abstufung der Alkalescenzgrade stattfinde, die im Verein mit den Veränderungen der Sauerstoffsättigung darüber entscheidet, ob und welche Körper in bestimmten Territorien des Nervensystems aufgenommen werden können. Ich denke, dass diese Gesichtspunkte zur Erklärung der differenten Alkaloidwirkung von hohem Werthe sein könnten, und werde ich bald Gelegenheit haben, an an einem andern Orte mich des Ausführlichen hierüber auszulassen.

Beitrag zur physiologischen Methylenblaureaction.

Von **G. N. Durdufi** in Moskau.

Auf Anregung des Herrn Professor P. Ehrlich habe ich mir die Aufgabe gestellt, die Degeneration der Nervenendigungen nach Durchschneidung der sensibeln Nerven des Genaueren zu studiren, und zwar mit Hülfe der physiologischen Methylenblaureaction. — Als Versuchsobjekt habe ich die Froschzunge gewählt, und zwar aus folgenden Gründen: 1) die Färbung der Zunge ist eine sehr prompte und leicht erfolgende; 2) die Nerven selbst resp. die Nervenendigungen ausserordentlich entwickelt, und 3) die Herstellung der mikroskopischen Präparate bietet keine Schwierigkeiten.

Die Anordnung der Versuche hat sich in folgender Weise gestaltet: Auf einer (gewöhnlich rechten) Seite wurde der Nervus glossopharyngeus durchschnitten resp. resecirt, und in mehr weniger langer Zeit nach der Operation wurden die Geschmackspapillen und die Nervenstämme nach intravenöser Methylenblauinfusion parallel beiderseits mikroskopisch untersucht. —

Bei diesen Versuchen zeigte sich, dass die Durchschneidung des Glossopharyngeus einen entscheidenden Einfluss auf die Schnelligkeit der Färbung der betreffenden Zungenhälfte ausübt. Ich glaube, diese Versuche mittheilen zu dürfen, weil sie einerseits die vasomotorische Rolle des Glossopharyngeus beim Frosch erkennen lassen und, meiner Meinung nach, ein schönes Demonstrationsobject abgeben.

Injicirt man einem Frosch, dem kurz vorher der Glossopharyngeus einerseits durchschnitten ist, eine dünne in physiologischer ClNa-Lösung hergestellte Methylenblaulösung (1 : 1000—2000), so sieht man häufig beide Seiten sich gleich, gewöhnlich aber die operirte Seite etwas schneller färben, entsprechend einem geringen Grade der Hyperämie, welche durch Reizung der im Glossopharyngeus vorhandenen Vasodilatatoren*) bedingt ist. Ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn man nach der Operation und unmittelbar vor der Infusion die

*) Vergl. Durdufi, Archiv. slav. de biologie, 1887. Tom. III, fasc. 3.

Zunge mit einem Reizmittel behandelt (Jodlösung, Senföl), — dann färbt sich die intacte Seite weit intensiver und schneller als die operirte; man erhält so ein gutes Demonstrationsobject, indem die Medianlinie eine intensiv dunkelblaue (wo der Nerv intact geblieben ist) von der anderen hellblauen Seite mit durchschnittenem Glossopharyngeus abgrenzt. — Die Controllversuche haben gezeigt, dass der andere Zungennerv, der Hypoglossus, an diesen Erscheinungen in keiner Weise betheiligt ist. Die Gewebe entreissen dem Blut das Methylenblau mit grosser Begierde und Schnelligkeit, indem sie dem Serum den Farbstoff so gut wie vollkommen entziehen. Es werden daher Differenzen in der Circulationsgeschwindigkeit sich in der Weise markiren müssen, das die begünstigtere Seite sich schneller und intensiver färbt als die andere.

Den von mir beschriebenen analoge Beobachtungen hat Regowicz gemacht, indem er nach Einführung des Indigokarmins in's Blut die künstlich hyperämisch gewordenen Theile — Durchschneidung des Halssympathicus, Reizung des Lingualis — sich schneller färben resp. entfärben sah, als die entsprechenden auf der anderen Seite.*) Das für diese Versuche von Regowicz angewandte Indigokarmin unterscheidet sich dadurch von Methylenblau, dass es nur das Serum und nicht das Gewebe färbt, während das Methylenblau die geweblichen Bestandtheile selbst färbt. Es ist wohl ersichtlich, dass für gewisse Zwecke aus diesem Grunde das Methylenblau den Vorzug verdient.

Selbstverständlich wird an den geschilderten Verhältnissen principiell nichts geändert durch die Zeitdauer nach der Operation: — immer färbt sich die intacte Seite nach der Jodirung stärker blau, als die andere. Es ist jedoch zu erwähnen, dass, wenn zwei oder mehr Wochen nach der Durchschneidung des Glossopharyngeus verflossen sind, die operirte Seite auch ohne Jodirung sich weniger intensiv färbt, als die nicht operirte. — Am deutlichsten treten die Differenzen in der Färbung beider Zungenhälften hervor, wenn die Infusion 3—4 Tage nach der Durchschneidung des Glossopharyngeus stattfindet. — Der von mir beschriebene Versuch kann als ein weiterer Beleg für die reflectorische Gefässerweiterung**) betrachtet werden und beweist wiederum, dass im Glossopharyngeus des Frosches Vasodilatatoren vorhanden sind.

Bevor ich zum speciellen Theile meiner Untersuchungen übergehe, möchte ich zunächst kurz recapituliren, was man unter nor-

---

*) Regowicz, Pflügers Arch. Bd. XXXVI, 5. und 6. Heft, p. 252.

**) Vergl. die bekannten Versuche von Schiff, Luchsinger.

malen Bedingungen in der Zunge eines mit Methylenblau infundirten Frosches sieht. — „Dicht unter dem Epithel der Geschmacksscheibe findet sich ein dichtester Plexus feinster, mit mehr oder weniger grossen Varicositäten versehener Axencylinder.“*) Das die Geschmacksknospe bedeckende Epithel bleibt im Allgemeinen ungefärbt, am häufigsten färben sich die bekannten Flügelzellen. Dieselben müssen als Sinneszellen aufgefasst werden, da, nach Beobachtungen von Ehrlich, ihre Endigungen sich direkt an die Varicositäten des Nervenplexus anlegen, und andererseits an denselben Zellen feine epitheliale Nervenreischen mit feinen Knöpfen endigen. Durchschneidet man den Glossopharyngeus, so sieht man nach 2—3 Wochen ausgedehnte Degeneration in dem Nervenstamm, der in die Papille hereintritt; dieselbe charakterisirt sich dadurch, dass das Mark, welches normalerweise sich nicht färbt, Methylenblau anzieht und einen diffusen graublauen Ton annimmt. In späteren Stadien treten neben dem diffus gefärbten Marke noch intensiv gefärbte Körnchen auf, deren Natur noch unbestimmt ist. Dann geht der Zerfall auch auf die gröberen, zunächst sich theilenden Verzweigungen über, besonders charakterisirt in seinen ersten Anfängen durch eine körnige Beschaffenheit des Axencylinders. Ueber den interessantesten Punkt, über die Degeneration der letzten Nervenausbreitungen sind wir leider nicht zum vollkommenen Abschluss gekommen; die operirten und lange erhaltenen Winterfrösche vertrugen die Methylenblauinfusion an und für sich ausserordentlich schlecht, indem schon nach ganz geringen Gaben Stillstand des Herzens eintrat; ausserdem ist, wie schon erwähnt, die Circulation bei degenerirtem Glossopharyngeus an und für sich eine beschränkte, nicht durch Jodirung erhöhbare, so dass die Färbung, kaum angedeutet, in vielen Fällen nicht gelingen wollte. Bei einem Frosch, der $2^1/_2$ Monat nach der Operation der Infusion unterworfen wurde, fanden wir ein gewissermaassen überraschendes Resultat: im Hauptstamme und seinen ersten Verzweigungen fanden sich alle markhaltigen Fasern im Zustande der hochgradigen Degeneration vor, nur eine oder zwei feine marklose schön gefärbte variköse Nervenfasern enthaltend. Dagegen zeigte sich der subepitheliale Plexus, wenn auch in einer durchaus modificirten Weise, erhalten, nämlich als ein relativ weitmaschiges, aus varikösen Nervenfibrillen bestehendes Netzwerk, welches einerseits mit den spärlichen, im Stamme enthaltenen marklosen Fasern, andererseits aber auch mit feinsten Nervenfasern im Zusammenhange stand,

*) P. Ehrlich, Deutsche medicinische Wochenschrift 1886, No. 4.

die zum Theil in Begleitung der Blutgefässe, ausserhalb des eigentlichen Nervenstammes auch unter normalen Bedingungen in die Papille einzudringen pflegen. Die Flügelzellen waren deutlich nachweisbar und färbten sich intensiv. Ausserdem wäre noch zu bemerken, dass oberhalb der Blutgefässe eine Menge von intensiv gefärbten Zellen unbekannter Art sich vorfand. Aus diesem Resultat geht hervor, dass gewisse Theile des Nervenendapparates nach Ausschaltung des Glossopharyngeus eine relativ lange Zeit erhalten bleiben. Die im Stamme enthaltenen marklosen blauen Fasern müssen naturgemäss als centripetale angesehen werden, deren Ernährungscentrum in der Endausbreitung gelegen ist (vergl. Friedländer und Krause). Es kann mithin nicht auf diese Fasern das relativ lange Erhaltenbleiben von Resten der normalen Endausbreitung bezogen werden, sondern wir müssen das auf die seitlich herantretenden Fasern beziehen. Wir behalten uns vor, 1) die Art dieser Fasern, ob sie Sympathicus- oder Hypoglossusfassern sind, experimentell nachzuweisen, 2) ob nicht noch nach längerem Zeitraum complete Degeneration des Endapparates auftritt, 3) ob und in welcher Weise die Flügelzellen degeneriren.

Ich meine, diese noch nicht abgeschlossenen Resultate veröffentlichen zu dürfen, da 1) ich die gemischte Versorgung der Geschmackspapillen constatirt zu haben glaube, und 2) wegen einer Beobachtung, welche die Innervation der Mittellinie anbetrifft und welche in Folgendem besteht: bei Untersuchung der Präparate, welche genau aus der Mittellinie entnommen waren, haben wir nicht selten Papillen finden können, deren zuführender Nervenstamm zur Hälfte aus normalen, zur Hälfte aus degenerirter Fasern bestand. Aus diesen Befunden geht hervor, dass die in der Mittellinie liegenden Geschmackpapillen gleichzeitig von beiden Glossopharyngei versorgt werden.

Ueber schmerzstillende Wirkung des Methylenblau.

In Gemeinschaft mit **Dr. Leppmann.**

(Deutsche medicinische Wochenschrift 1890 Nr. 23.)

In den letzten Jahrzehnten hat sich die wissenschaftliche Forschung einem lange vernachlässigten Gebiete, nämlich dem Studium der Farbstoffe, wieder mehr zugewandt und insbesondere die Wirkung der künstlichen Färbemittel, der Anilinfarben, klargestellt. Die wichtigste Errungenschaft, welche von Biologen der verschiedensten Richtung, in erster Reihe aber von Medicinern hierbei gemacht wurde, war die, dass das Dogma von der Unfärbbarkeit der lebenden Substanz umgestossen und gezeigt wurde, dass gewisse Farbkörper zu bestimmten Organtheilen besondere Affinitäten besitzen. In dieser biologischen Thatsache lag ein Anreiz zur therapeutischen Verwerthung im Sinne einer localisirenden Organtherapie.

Zweck einer solchen ist es, die Gesammtheit der Stoffe festzustellen, welche sich bei der Einverleibung in Zellen bestimmter Organe aufspeichern, und aus der Reihe dieser Stoffe die Mittel zu finden, welche bei krankhaften Veränderungen der betreffenden Organe therapeutisch wirksam sind. In dieser Beziehung ist die cellulare Therapie eine Consequenz der specifischen Zellenernährung, da ja nur die Stoffe die Zelle wirklich beeinflussen können, welche von ihr, wenn der Ausdruck gelten soll, gefressen werden. Leider ist heutzutage, im Kindesalter der Mikrochemie, die cellulare Vertheilung nur für solche Körper zu beweisen, welche durch die sinnfällige Eigenschaft der Farbe ausgezeichnet sind.

In dieser Beziehung hat das Methylenblau ein besonderes Interesse, da dessen bekannte Vertheilungsgesetze eine auffallende Verwandtschaft zum Nervensystem, vor allem zu den Axencylindern der sensiblen und sensorischen Nerven zeigen.*)

---

*) Ehrlich, und sodann Arnstein, Aronson, Biedermann, Cuccati, Dogiel, Drasch, Feist, v. Gerlach, Joseph, Kowalewsky, Martinotti, May, Mithrophanow, Pal, Pilliet, Prus, Retzius, Smirnow, O. Schulze, Talat und S. Mayer (s. dessen Zusammenstellung in der Zeitschrift für wissenschaftliche Mikroskopie, Bd. VI, Heft 4, p. 437).

Aus diesem Grunde hielten wir die praktische Ausmittelung der schmerzbeeinflussenden Wirkung des Methylenblau in erster Reihe für erlaubt und geboten. Gelangte man doch aus einer ähnlichen Ideenverknüpfung zur Anwendung des Goldes bei organischen Nervenkrankheiten, wobei man allerdings die Affinität des lebenden Nervengewebes zum Metalle nicht bewiesen, nur trüglich supponirt hatte.

Als Krankenmaterial zu unseren Versuchen standen uns die Insassen der Kgl. Strafanstalt Moabit und der damit verbundenen Beobachtungsanstalt für geisteskranke Verbrecher zur Verfügung, und erachten wir namentlich die Kranken der Hauptanstalt für unsere Zwecke als besonders geeignet, weil es sich bei denselben um fast gleichalterige, jungendliche, an die Vollreife heranreichende, unter gleichen und sehr regelmässigen Lebensbedingungen befindliche Männer handelt, bei welchen wegen der strengen Isolirung die gesammte Lebensführung genau controllirbar ist, und ausserdem jedes suggestive Moment möglichst vermieden werden kann.

Wenn wir nun in folgendem die Resultate unserer mehrmonatlichen Versuche in etwas fragmentarischer Form veröffentlichen, so geschieht dies, weil jetzt, wo die Farbentherapie durch ihre Beziehungen zur Antisepsis mehr in den Vordergrund getreten ist (Penzoldt, Stilling), unsere Mittheilungen von anderen Gesichtspunkten aus zu praktischem Weiterarbeiten anregen sollen.

Chemisch reines, chlorzinkfreies Material, welches die erste Vorbedingung dazu ist, wird erst seit kurzer Zeit durch fabrikatorische Darstellung seitens der Höchster und der Ludwigshafener Werkstätten für weitere Kreise zugänglich gemacht. Das von uns benutzte Präparat [Methenblau medicinale] stammte von den Farbwerken vormals Meister Lucius und Brüning, und war ein schön krystallisirtes, nach jeder Richtung hin zuverlässiges Product.

Die Reinheit des Materials war uns von doppeltem Vortheil. Sie gewährte uns relativ grössere Aussicht auf Erfolg, weil, wie experimentell festgestellt ist, die Erzielung einer isolirten Nervenfärbung von der Güte des Farbstoffs abhängt; ausserdem konnten wir etwaige toxische Gefahren dadurch ausschliessen.

Trotzdem gingen wir vorsichtig zu Werke. Wir begannen zuerst mit Injectionen von 0,01 und stiegen mit einer möglichst concentrirten, vielleicht 2⁰/₀igen Lösung bis zu 4 ccm, also zu Einzelgaben von 0,08. Da wir es nicht für angezeigt erachteten, eine grössere Menge, als die bezeichnete, an ein und derselben Stelle einzuspritzen, und eine Steigerung der, gleich zu schildernden, Wirkung

durch Erhöhung der Gabe uns wahrscheinlich erschien, gingen wir zu innerer Darreichung über, und bedienten uns zur Einverleibung gewöhnlicher Gelatinekapseln, welche das fein gepulverte Mittel in Einzelgaben von 0,1—0,5 enthielten. Die höchste Tagesgabe blieb 1,0.

Ein Versuch, concentrirtere Lösungen zu stärken Injectionen durch Herstellung des Acetats zu schaffen, hatte zu keinem Resultate geführt.

Die Injectionen waren schmerzlos und bis auf eine teigig weiche Geschwulst, welche zuweilen einige Tage bestehen blieb, auch reactionslos. Bei ihnen sowohl, wie bei den inneren Gaben trat auch nach längerem Gebrauch keinerlei schädliche Nebenwirkung auf. Appetit, Verdauung, Puls- und Kräftezustand änderten sich nicht, nur zweimal unter ca. 40 Fällen trat unter besonderen Umständen Erbrechen auf, einmal bei einem blutarmen Herzkranken und einmal bei bereits bestehenden acuten Magenkatarrh.

Der rasche Uebergang des Mittels in die Blutbahn erwies sich selbst bei der geringsten Gabe zweifellos, denn schon nach $^1/_4$ bis einer Stunde nach der innerlichen Verabreichung oder der Injection war der glassene Urin hellgrün, nach 2 Stunden blaugrün, nach 4 Stunden dunkelblau. Bisweilen trat die Färbung erst nach dem Erhitzen oder nach einigem Stehen ein (Leukomethylenblau). Pathologische Bestandtheile ergab der Urin niemals. Eine bläuliche bis blaue Färbung war ebenfalls am Speichel und an den Fäces zu bemerken. Dagegen wurde ein bläulicher Anflug der Haut, der Schleimhäute oder der Sclerae nie beobachtet, was uns für die praktische Verwerthung bemerkenswerth erscheint.

Die therapeutischen Ergebnisse bestätigen unsere aprioristischen Anschauungen völlig. Bei bestimmten Formen schmerzhafter Localaffectionen, d. h. bei allen neuritischen Processen und berheumatischen Affectionen der Muskeln, Gelenke und Sehnenscheiden, wirkt das Mittel schmerzstillend. Die Wirkung ist eine eigenartige. Sie beginnt nämlich ausnahmslos erst einige, gewöhnlich 2 Stunden nach der Einverleibung und steigert sich bei gehöriger Dosirung d. h. bei Injectionen von 0,06 und bei inneren Gaben von 0,1—0,25 allmählich, d. h. wiederum in Stunden bis zu erheblichem Nachlass, ja bis zu völliger Schmerzlosigkeit. Diese Form der Wirkung welche wir uns beim besten Willen nicht vorher hätten construiren können, die sich trotzdem bei strengster Vermeidung suggestiver Fragen und trotz der völligen Unmöglichkeit eines gegenseitigen Weitererzählens von Kranken zu Kranken ausnahmslos ergab, schloss die letzte Befürchtung einer Selbsttäuschung in unseren Be-

obachtungen aus. Sie erklärt sich durch die von einem von uns (Ehrlich) festgestellte Thatsache, dass nach Injectionen von Methylenblau in das lebende Thier die sofort eintretende Färbung der Nerven im Laufe der ersten Stunden eine Aenderung dadurch erfährt, dass die zunächst diffuse Bläuung verschwindet und dafür regelmässige intensiv blaue Körnchen in den Axencylindern der Nervenstämmchen auftreten, die schliesslich (wohl auf mechanischem Wege) aus den Nerven eliminirt werden. Es scheint sich mithin um Bildung einer unlöslichen Verbindung zwischen Farbstoff und gewissen Bestandtheilen der Nervensubstanz zu handeln, welche den chemischen Zustand der Nerven ändert und dadurch zeitweise schmerzlindernd wirkt.

Dabei ist die Wirkung eine rein schmerzstillende. Einen direkten Einfluss auf entzündliche Schwellungen, auf Sehnenscheiden- und Gelenkergüsse u. d. m. haben wir nicht bemerkt. Einen Nachlass des analgetischen Einflusses bei längerem Fortgebrauch haben wir ebenfalls nicht bemerkt. Besonders charakteristisch erscheint uns folgender Fall, welcher mitten im Suchen nach einer bestimmten Dosirung zur Beobachtung kam, wodurch sich die Verschiedenheit der Gaben erklärt:

Gefangener St., 25 Jahre alt, früher gesund; seit mehreren Wochen heftiger, stetig zunehmender Schmerz entlang dem rechten Ischiadicus mit charakteristischen Druckschmerzpunkten, Schwerbeweglichkeit des Beines und deutlicher Muskelspannung, leicht febril. Nachdem die Schwere des Falles durch mehrtägige Beobachtung nach der Krankmeldung festgestellt ist, beginnt die Anwendung des Methylenblau am 12. Februar.

12. Februar Vormittags $11^1/_2$ Uhr: 0,1 M. innerl.; Schmerz verschwindet Abends um 7 Uhr ziemlich schnell, so dass Patient, was er tagelang vorher nicht mehr konnte, in der Zelle umhergeht. Gegen Morgen kehrt der Schmerz schwächer wieder.

13. Februar 6 Uhr Abends: 0,1 M. Schlaf von 8—12 Uhr, dann gelinder Schmerz von 12—4 Uhr, dann noch $^1/_2$ Stunde Schlaf, dann leichter Schmerz.

14. Februar $11^1/_2$ Uhr Vormittags: Schmerz weicht gegen 3 Uhr. 6 Uhr Abends 0,1 M. während anhaltender Schmerzlosigkeit. Schläft von 8—2 Uhr, dann heftiger Schmerz.

15. Februar 6 Uhr Abends: 0,1 M. Schlaf von 8—12 Uhr. Sofort nach dem Erwachen 0,1 M. Schlaf von 2 Uhr bis zum Aufschluss ($^1/_2$6 Uhr früh).

16. Februar: Tag über gelinder Schmerz. Ohne Medicin geschlafen von 8—11 Uhr, dann heftiger Schmerz. Der Kranke, welcher bis jetzt auf seinen Wunsch sich im Sitzen, ja sogar zeitweilig, nach dem Einnehmen, im Stehen mit Tischlerarbeit beschäftigt hat, wird von heute ab ins Bett verwiesen und soll seine Kapseln nehmen, sobald Schmerz eintritt.

18. Februar 6 Uhr früh: 0,1 M., nur geringer Schmerz bis 5 Uhr Nachmittags. Sofort 0,1 M., schmerzlos, von 7—1 Uhr (Schlaf), um 5 Uhr 0,1 M., Schlaf von 3 Uhr bis früh.

19. Februer 11 Uhr Vormittags: 0,1 M. Nachlass um 1 Uhr. Aufhören von 3—5 Uhr; um 5 Uhr 0,2 M. Schlaf bis 1 Uhr Nachts, sofort 0,1 M. Schlaf bis 5 Uhr, sofort 0,4 M.

20. Februar: Von 8 Uhr früh ab völlig schmerzlos. Da die Höhe der möglichen Dosen noch nicht festgestellt ist, wird heute mit der Gabe pausirt, trotzdem gegen Abend der Schmerz wieder beginnt. Zur Nacht spanische Fliege. Er liegt von 12 Uhr ab schlaflos, verlangt dringend nach weiterer Darreichung von Kapseln.

21.—24. Februar: Um 11 Uhr Vormittags, 5 Uhr Nachmittags, 1 Uhr Nachts, 5 Uhr früh je 0,1 M. mit bekannter Wirkung.

24—26. Februar: Nur Nachts $^1/_2$12 Uhr und früh ca. 5 Uhr je 0,1 M. nothwendig.

27. Februar: Ohne Arznei schmerzlos, auch auf Druck wesentlich geringerer Schmerz.

28. Februar bis 3. März: Am Tage 0,1 M., Nachts 0,1 M.

3. und 4. März: Einmal früh 0,1 M.

5.—9. März: Früh 0,2 M. Darf aufstehen.

12. März: Früh noch einmal nach Bedarf 0,2 M

15. März: Desgleichen.

17. März: Vormittags vergehender Schmerz von 6—8 Uhr; ohne Medication.

20. März: Ist schmerzlos geblieben.

23. Mai: klagt nach mehrmonatlicher Pause heute über starken Schmerz 0,5 M. wirkt in der bekannten Weise.

26. Mai: Gesund geblieben.

Wir haben, was die Sicherheit der Wirkung anbetrifft das Mittel in ca. 25 Fällen der genanten Localaffectionen versucht; es blieb nie ganz ohne Wirkung. In bei weitem den meisten Fällen war die Wirkung so anhaltend und erheblich, dass sie dem Kranken selbst in der deutlichsten und behaglichsten Weise zum Bewusstsein kam.

Bei anderen Organleiden, wie z. B. bei den Dolores osteocopi einer Lues, bei heftiger Schmerzhaftigkeit eines Magengeschwürs versagte es. Ebenso wirkte es nicht auf allgemeine neurasthenische Symptome, wie z. B. auf eine bestimmte Abart von Neurasthenie, welche bei jugendlichen Detinirten entsteht, auf welche näher einzugehen sich der eine von uns vorbehält. Dieses Versagen konnten wir aprioristisch annehmen, ebenso wie seine Wirkungslosigkeit gegen psychische Erregungszustände, Gemeingefühlshallucinationen und Illusionen, sowie gegen Schlaflosigkeit.

Wesentliche antipyretische Eigenschaften haben wir nicht feststellen können. Einen günstigen Erfolg aber erzielten wir bei zwei Fällen von angiospastischer Migäne. Bei dem einen coupirte es den Anfall völlig, bei dem andern kürzte es ihn ab und erleichterte ihn. Indessen wagen wir aus der geringen Zahl von Beobachtungen in Bezug auf diese Erkrankung noch keine Schlüsse zu ziehen. Theo-

retisch ist hierbei zu erinnern, dass, wie Ehrlich gefunden hat, sich ausser dem Gefässnervenplexus bestimmte Muskelfasern der Gefässwände, augenscheinlich Vasoconstrictoren, durch Methylenblau färben.

Ueber die Vorzüge des Mittels bei der praktischen Verwerthung anderen schmerzstillenden Arzeneien gegenüber, haben wir noch kein endgültiges Urtheil. Stellen wir es in Parallele zum Antipyrin, wie es nahe liegt, so hat es vor diesem den Vorzug der kleineren Dosis, der Schmerzlosigkeit bei der Injection und einer grösseren Billigkeit. Der verzögerte Eintritt der Wirkung ist wohl im allgemeinen kein Vortheil. Allerdings wird man wohl in der Mehrzahl der Fälle in der Lage sein, durch einen entsprechenden (anteponirenden) Modus der Darreichung diesem kleinen Uebelstande zu begegnen. Vielleicht macht aber gerade diese Eigenschaft das Mittel zu Combinationen mit anderen geeignet, z. B. zur Verlängerung der Schmerzlosigkeitsperiode nach Morphium etc.

Zur therapeutischen Bedeutung der substituirenden Schwefelsäuregruppe.

(Therapeutische Monatshefte, März 1887.)

Schon immer ist es den pathologischen Anatomen aufgefallen- dass auch bei den intensivsten Graden von Icterus das Centralnervensystem frei von jeder Färbung befunden wird. Da ich ähnliche Erfahrungen im Laufe von Infusionsversuchen vielfach zu machen Gelegenheit hatte, schien es geboten, an der Hand einer systematischen Prüfung festzustellen, welche Farbstoffe von dem Centralnervensystem überhaupt aufgenommen würden. Zweck und Richtung derartiger Versuche habe ich in der Arbeit über Methylenblaureaction der lebenden Nervensubstanz in folgender Weise präcisirt: „Es ist in hohem Grade wahrscheinlich, dass eine bestimmt toxische Substanz primär und an erster Stelle nur die Elemente afficiren kann, zu denen sie thatsächlich gelangt und von denen sie in hervorragender Weise aufgenommen wird. Es ergiebt sich hieraus die Forderung, zunächst die Vertheilungsgesetze eines Körpers festzustellen und dann mit diesen Ergebnissen die physiologische Wirkung in Beziehung zu setzen. Für die Alkaloide, die ja in erster Reihe in Betracht kommen, wäre ein solches Unternehmen bei der Kleinheit der wirksamen Dosis und dem Mangel geeigneter mikrochemischer Reaction ganz aussichtslos. Bei den Farbstoffen bietet dagegen eine solche Untersuchung weit geringere Schwierigkeiten dar, indem der topische Nachweis sich ohne weiteres aus ihren sinnfälligen Eigenschaften ergiebt. Nun besitzen wir zur Zeit eine ausserordentliche Fülle synthetischer Farbstoffe, deren Structur bis in das kleinste Detail erkannt ist, und scheint das vorliegende Material schon auszureichen, um wichtige Beziehungen, die zwischen Constitution und Vertheilung bestehen, mit Klarheit erkennen zu lassen.“

Natürlich kamen in dieser Untersuchungsreihe, welche zeigen sollte, ob das Nervensystem auf bestimmte Körper eine specifische

Anziehung ausübe, nur solche Farbstoffe zur Verwendung, die im Blute in gelöster Form kreisen können, während die hierin unlöslichen selbstverständlich von der Betrachtung ausgeschlossen werden mussten.*) Die Experimente wurden insgesammt mit Kaninchen angestellt. Als Injectionsflüssigkeit diente die physiologische Kochsalzlösung, welcher bei alkalilöslichen Stoffen etwas Soda zugesetzt wurde. In den Fällen, in denen Hirnfärbung zur Beobachtung gelangte, betraf diese insbesondere die graue Substanz, während die weissen Partieen zumeist vollkommen ungefärbt bleiben. Auf eine ausführliche Wiedergabe der Versuchsresultate glaube ich Verzicht leisten zu können und mich darauf beschränken zu dürfen, die nervenfärbenden Pigmente, die ich als neurotrope bezeichne, durch gesperrten Druck hervorzuheben:

A. Farbbasen.

Fuchsin, Malachitgrün, Methylgrün, Pentamethylrosanilin, Hexamethylrosanilin, Hexaaethylrosanilin, Victoriablau, Nachtblau, Thiodiphenylaminblau; Auramin; Chrysoidin, Bismarckbraun; Phenosaffranin, Tetramethylphenosaffranin, Saffranin, Toluylenblau, Neutralroth; Phosphin, Flavanilin, Chinolinroth; Methylenblau, Aethylenblau und andere Thioninderivate.

B. Primäre Farbsäuren und Nitrokörper.

Fluorescëin, Eosin, Methyleosin, Thionol, Gallëin, Gallocyanin, Bromnitrosalicylsäure, Martiusgelb, Aurantia, Alizarin, Nitroalizarin (?), Purpurin (Spur), Galloflavin, Rufigallussäure, Hämatoxylin, Hämatëin, Aloëpurpur, Azolithmin, Aescorcin u. a.

C. Sulfosäuren.

Säurefuchsin, Säureviolett, Säuregrün, Alkaliblau, Wasserblau, Dinitronaphtholsulfosäure, Flavanilinsulfosäure, Alizarinblausulfosäure, Alizarinsulfosäure, Naphtholgrün, wasserlösliche Induline und Nigrosine, Azarin S und eine grosse Anzahl sulfonirter Azoverbindungen (wie Orange, Tropaeoline, Scharlach, Bordeaux, Congo etc.).

---

*) In der Monographie über das Sauerstoffbedürfniss des Organismus habe ich gezeigt, dass unlösliche Farbpartikelchen, wie die des Alizarinblau, des Indophenol, dann die Hirnrinde färben, wenn sie im Blute in einer allerfeinsten, ich möchte sagen molekulären Zerstäubung kreisen. Ich habe diese Beobachtung seitdem aus einer Reihe von anderen Farbstoffen bestätigen können z. B. mit dem Cyanin. Injicirt man einem Kaninchen ein frisch bereitetes Gemenge physiologischer Kochsalzlösung und alkoholischer Cyaninlösung, so gelingt es nie, Hirnfärbung zu erzielen, da der bei der Mischung entstehende Niederschlag ein relativ grober ist. Ersetzt man dagegen das Wasser durch sterilisirtes Blutserum, das nach früheren Beobachtungen die Grösse des ausgeschiedenen Korns beträchtlich herabmindert, so erhält man leicht prachtvolle Blaufärbung der Hirnrinde.

Betrachten wir die erste Reihe, welche die basischen Farbkörper enthält, so finden wir in ihr eine nicht unbeträchtliche Anzahl neurotroper Farbstoffe. Die Fähigkeit, solche zu erzeugen, scheint nur einer, allerdings zahlreichen Gruppe, nämlich der vom Triphenylmethan sich ableitenden zu ermangeln, während die andern Abtheilungen diese in mehr weniger ausgesprochenem Maasse besitzen, indem die Azokörper im Chrysoïdin und Bismarck, die Saffraninreihe im Neutralroth, die Chinolin- und Akridin-Farben im Flavanilin und Phosphin, die der Thiodiphenylamingruppe im Methylenblau und seinen Homologen neurotrope Körper aufweisen.

Weit weniger ausgiebig erweist sich die Reihe der primären Farbsäuren, indem hier nur ein einziges Pigment, das Alizarin, das Hirngrau in intensiver Weise zu tingiren vermag. Ganz negativ waren trotz der grossen Zahl der geprüften Verbindungen die Resultate in der Reihe der Sulfosäuren.

Am einfachsten lassen sich die angeführten Ergebnisse durch die Annahme erklären, dass das Hirn-Grau im Gegensatz zu anderen Parenchymen befähigt ist, nur solche Substanzen anzuziehen und aufzuspeichern, die im Blute resp. den Säften nur locker gebunden sind. Von den hier in Frage stehenden Qualitäten, des Blutes kommt besonders eine, nämlich die alkalische Beschaffenheit in Betracht, da sie es gestattet, einen grossen Theil des Beobachteten von einem einheitlichen Standpunkt zu erklären.

Das Princip der von Stas-Otto begründeten Methode der Ausmittelung der Gifte beruht darauf, dass im Allgemeinen basische Körper z. B. Alkaloide etc. in sauren Lösungen festgebunden und daher schwer extrahirbar sind, während sie aus alkalischen Lösungen leicht ausgeschüttelt werden können. Saure Körper zeigen natürlich gerade das umgekehrte Verhalten, indem sie durch alkalische Medien zurückgehalten, von sauren leicht abgegeben werden. Uebertragen wir diese Erfahrungen auf die von uns hier interessirenden Fragen, so können wir leicht verstehen, warum insbesondere basische Farbstoffe, welche im Blut durch keine chemischen Affinitäten zurückgehalten werden, vom Gehirn mit Vorliebe aufgenommen werden, während die Farbsäuren und die Sulfosäuren, die durch die Alkalien des Blutes in Form von Salzen gebunden und gewissermaassen in ihm verankert werden, gerade das entgegengesetzte Verhalten zeigen. Die Ausnahmestellung die scheinbar dem Alizarin zukommt, erklärt sich leicht dadurch, dass dieser Körper nur einen ausserordentlich schwach sauren Charakter zeigt, indem seine Salze schon durch Wasser dissociirt, durch schwache Säuren, ja sogar schon durch Kohlensäure, voll-

kommen zerlegt werden. Offenbar findet eine solche theilweise Zerlegung des Alizarinnatriums auch im Blute statt, und wird das freie Alizarin als solches von dem Gehirn aufgenommen werden müssen. Dementsprechend fällt auch die Hirnfärbung aus, indem wie Lieberkühn und Edinger gefunden haben und ich vielfach bestätigen konnte, nach Injection der rothen Alizarinnatriumverbindungen die Färbung des Hirn-Graus stets rein gelb, im Tone des freien Alizarins ausfällt.

Von diesem Gesichtspunkte aus lässt sich auch die auffallende pharmakologische Thatsache erklären, dass giftige Körper durch den Eintritt der Sulfosäuregruppe ihre toxischen Einflüsse einzubüssen pflegen. Während das Phenol ein starkes Gift darstellt, kann, wie Rabuteau zeigt, die Phenolschwefelsäure in ganz kolossalen Gaben, 30—40 g, ohne Nachtheil gereicht werden. Aehnliche Beobachtungen können auch bei Anilin, Phenylhydrazin, Tetrahydroparaoxychinolin und einer grossen Reihe von anderen Stoffen gemacht werden. Ebenso wie neurotrope Farbstoffe, Alizarin, Flavanilin, basische Azokörper nach dem Eintritt der Schwefelsäuregruppe nicht mehr hirnfärbend wirken, ebenso werden auch andersartige farblose Verbindungen neurotropen Charakters sich verhalten müssen. Da der rein centrale Theil der Giftwirkung, welcher am letzten Ort durch eine Speicherung des toxischen Agens im Centralnervensystem erklärt werden muss, nach dem Gesagten durch Einführung eines Schwefelsäurerestes aufgehoben wird, so erklärt sich die Herabminderung der Toxicität, welche unter diesen Umständen eintritt, in ungezwungener Weise.

Um die Rolle des in das Radical eintretenden Säurerestes kennen zu lernen, habe ich im Vorhergehenden nur den einfachsten Fall in Betracht gezogen, d. h. einen solchen, in dem ein indifferenter Wasserstoffrest durch die Sulfogruppe ersetzt wurde. Andersartig und complicirter liegen die Verhältnisse bei den Aetherschwefelsäuren, indem die Schwefelsäuregruppe in das salzbildende Hydroxyl (OH) eintritt. Die bedeutende Rolle, welche dieser Aetherificirungsvorgang bei der Verarbeitung und Elimination der meisten aromatischen Körper spielt, ist durch die klassischen Untersuchungen Baumanns vollkommen aufgeklärt. Die von Baumann gefundene Thatsache, dass die Aetherschwefelsäuren der Phenole relativ ungiftige Stoffe bilden, begründet sich nach dem Vorhergesagten in der Concurrenz zweier sich unterstützender Factoren, deren einer die Ausschaltung der Hydroxylgruppe, deren anderer die Anwesenheit des Schwefelsäurerestes ist. Es erscheint daher nicht zulässig, wenn Stolnikow, um die Bedeutung der Hydroxylgruppe in einigen Giften aufzuklären, sich ausschliesslich auf die Prüfung der

ätherschwefelsauren Salze beschränkt hat. Stolnikows Schlüsse wären eben nur dann zulässig, wenn die Schwefelsäuregruppe, wie er angiebt, an und für sich wirklich indifferent wäre, während sie doch, wie oben nachgewiesen, an und für sich einen exquisit mitigirenden Einfluss ausübt.

Zum Schluss möchte ich eine interessante Correlation, die zwischen Hirn-Grau und Fettgewebe besteht, hier erwähnen. Es hat sich nämlich gezeigt, dass ein grosser Theil von Farbstoffen, die vom Hirn-Grau aufgenommen werden, sich in gleicher Weise im Fettgewebe aufspeichert. Auch dieses Gewebe scheint ähnlich wie das Hirn-Grau nur solche Stoffe dem Blute entnehmen zu können, die in demselben nur relativ locker gebunden sind. Von der Beschaffenheit des eingeführten Körpers wird es abhängen, ob derselbe nur vom Hirn-Grau oder vom Fett oder, wie es am häufigsten ist, von beiden aufgenommen werde. Zu den Stoffen, die vom Fettgewebe in grossen, vom Gehirn in geringen Mengen aufgenommen werden, gehört nach meinen Beobachtungen ein Farbstoff, das Dimethylphenylengrün, und ein Antipyreticum, das Thallin.

Studien in der Cocainreihe.

Von **Prof. Dr. P. Ehrlich.**

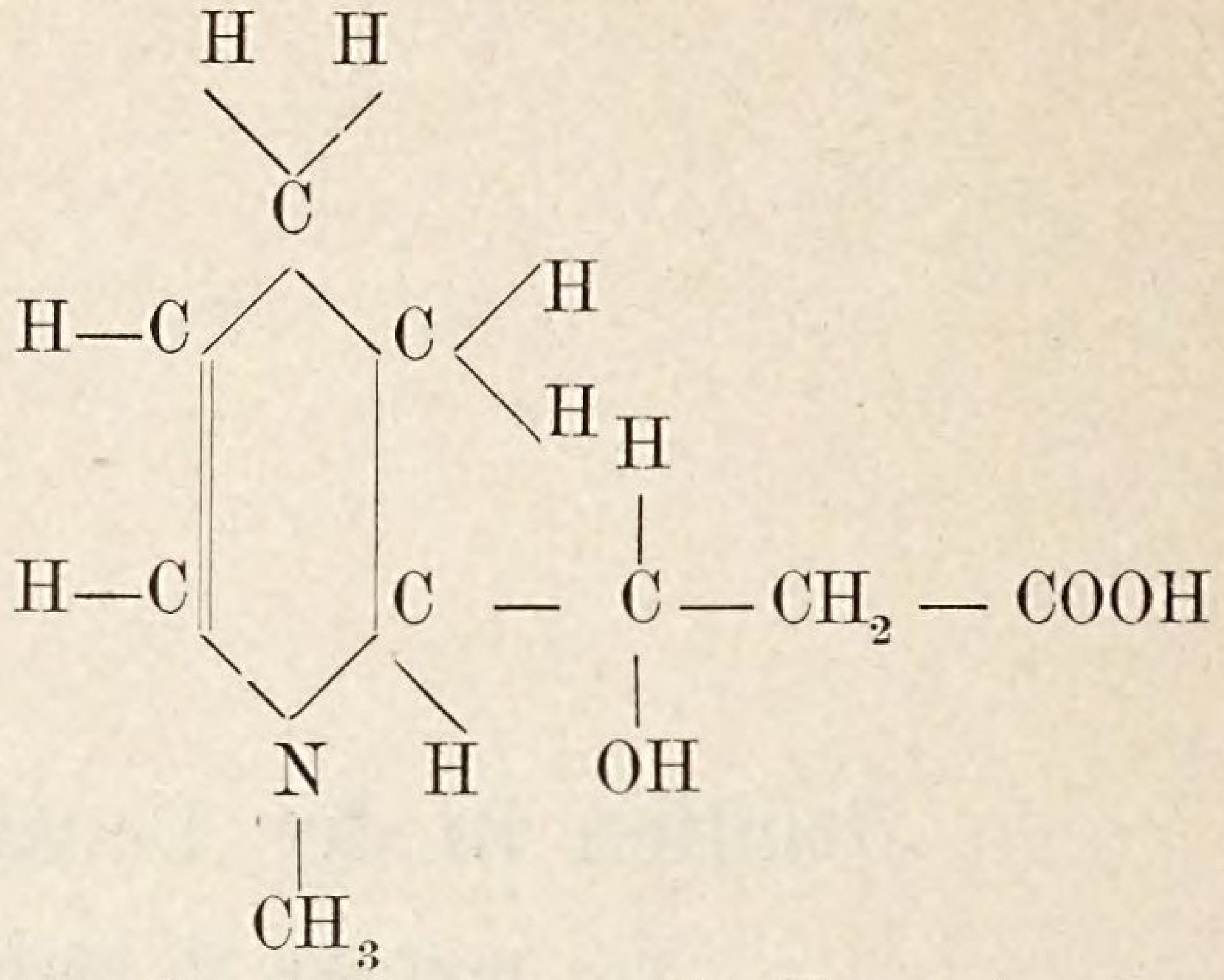
Zu den grössten Errungenschaften der modernen Medicin gehört unzweifehaft die Anwendung des Cocaïns als locales Anästheticum. Zum Theil wohl durch diesen Umstand veranlasst, hat auch die Chemie diesem Stoffe ein überaus reges Interesse zugewandt, und im Laufe weniger Jahre die wichtigsten Thatsachen zu Tage gefördert. Besonders verdienen hier die Arbeiten Einhorn's genannt zu werden, welcher mit dem grössten Scharfsinn die Constitution des Cocains aufgeklärt hat. Es ist nach dem jetzigen Stand dieser Untersuchungen nicht daran zu zweifeln, dass es diesem verdienstvollen Forscher bald gelingen wird, mit der completen Synthese des Cocaïns den Schlussstein zu seinem Gebäude zu finden.

Mit Rücksicht auf diese Fortschritte der Chemie war es mir sehr erwünscht, dass ich im Cocaïn einen Körper fand, der unter einer grossen Anzahl von mir geprüfter Alkaloïde specifische und höchst charakteristische Organveränderungen hervorrief, insofern als sich so die Möglichkeit bot, eventuelle Beziehungen zwischen der chemischen Constitution, localer Schädigung und anästhetischer Wirkung aufzufinden.

Bevor ich indess auf diese Befunde eingehe, möchte ich zur Orientirung in kurzen Zügen das voranschicken, was in den letzten Jahren über die Natur des Cocaïns eruirt worden ist.

Das Cocaïn oder Methylbenzoylecgonin ist, wie schon der Name andeutet, ein Derivat des Ecgonins. Die Constitution des letzteren ist durch die Untersuchungen von Einhorn klargelegt worden. Derselbe constatirte, dass das Ecgonin sich von einem partiell reducirten, und am Stickstoff methylirten Pyridin, nämlich dem Methyltetrahydropyridin ableitet, in welchem an einem dem Stickstoff benachbarten

Kohlenstoff der Rest der β-Milchsäure angelagert ist. Folgendes ist nach Einhorn das Schema der Constitution des Ecgonin



Wie man sieht, enthält die Seitenkette, die Trägerin der specifischen Wirkung, zwei Gruppen von verschiedener chemischer Function, eine Hydroxylgruppe, die sich mit Sänreresten verbindet, und eine Carbonsäuregruppe, welche Ester bilden kann. Alle Derivate, in denen beide Gruppen in der entsprechenden Weise besetzt sind, müssen Körper der Cocaïnreihe repräsentiren. Im eigentlichen Cocaïn fungirt als Säurerest das Radical der Benzoësäure, als Aetherbildner die Methylgruppe. Es ist nun durch genaue Erkenntniss der Constitution der Cocaïnreihe die Möglichkeit geschaffen, ganz verschiedene Radicale einzuführen und so eine grosse Reihe der dem Cocaïn homologen Substanzen zu bilden. So kann man z. B. in das Benzoylecgonin, in dem ja noch die Carboxylgruppe intact ist, statt des Methylalkohols, die verschiedensten Alkoholreste einführen und so Homologe des Cocaïns erhalten, von denen schon das eine, das Cocäthylin, d. i. der Aethyläther, in den Handel gelangt ist. Andererseits kann man jetzt auch statt der Benzoylgruppe, andere Säurereste, z. B. den der Baldrian-, Zimmt- und Phenylessigsäure, in das Ecgonin einführen und so zu einer anderen Reihe von Cocaïnen gelangen.

Nach diesen chemischen Vorbemerkungen kehre ich zu dem Ausgangspunkt dieser Mittheilungen, den Versuchen mit dem typischen Cocaïn, zurück. Meine Versuche wurden an Mäusen, denen ich, entsprechend einer von mir seit 1887 vielfach verwandten Methode, über die ich anderen Ortes ausführlich berichten werde, das Cocaïn mit dem Futter zuführte. Als constantes, für die Ernährung durchaus geeignetes Material wurden ausschliesslich Albert-Cakes benutzt; jedem dieser Cakes (Durchschnittsgewicht etwa 6,7 g) wurde eine bestimmte Menge Cocaïn zugefügt und durch geeignete Maassnahmen für eine absolut gleichmässige Vertheilung Sorge getragen.

Gegenüber der Maus besitzt das Cocaïn eine erhebliche toxische Wirkung, welche die der meisten Alkaloïde (z. B. Morphium, Pilocarpin, Atropin) erheblich übertrifft. Ueber die Beziehungen zwischen der Grösse der Dosis und dem Zeitraum bis zum Eintritt des Todes mag folgende kleine Tabelle Aufschluss geben:

Maus	252	erhielt	0,01	pro	Cake:	nach	24	Stunden	schwer krank,
„	257	„	0,02	„	„	„	24	„	agonal,
„	255	„	0,02	„	„	„	36	„	todt,
„	x	„	0,03	„	„	„	30	„	todt,

Aus diesen und früheren Erfahrungen entnehme ich, dass in der Regel 0,02 g pro Cakes ausreichen, um eine Maus im Verlauf weniger Tage unter charakteristischen pathologisch-anatomischen Erscheinungen zu tödten, während eine Dosis von 0,01 nur unter ungünstigen Verhältnissen, wie Schwäche des Thieres oder schlechten äusseren Umständen, tödtlich wirkt.

Ein Versuch durch langsame Anfütterung die Thiere an Cocaïn zu gewöhnen, hatte einen nur sehr geringen Erfolg. So bekam das Thier 384 am 5. März 0,005 g, am 17. 0,0125 g, am 20. 0,0150 g, am 25. 0,0175 g, am 29. 0,0200 g, am 1. April, 0,0225 g, am 4. 0,0250 g, am 8. 0,0275 g, am 13. 0,0300 g. Am 14. wurde es todt vorgefunden. Eine zweite Maus (No. 341), die von Beginn des Versuches mitgefüttert wurde, war bei der normalen Dosis von 0,02 schon am 1. April gestorben.

Die klinischen Erscheinungen, welche die kranken Thiere boten, hatten wenig Charakteristisches. Die Mäuse wurden bei einer sufficienten Dosis bald schwer krank, waren müde, unbeweglich und dyspnoïsch und verfielen allmählich, ohne ausgesprochene Vergiftungssymptome, wie Krämpfe etc. zu zeigen.

Desto interessanter war die Beobachtung, welche ich bei der Maus 384 machte. Nach etwa 3 wöchentlicher Cocaïnzuführung war dieses Thier in den Zustand des chronischen Cocaïnismus gebracht worden. Von dem Zeitpunkte an fing dasselbe an, sich von einer kleinen, zufälligen Schrunde des Rückens aus die Haut zu benagen, so dass im Laufe der nächsten Tage der ganze rechte Oberschenkel bis zum Knie herab total enthäutet wurde. Auch am Bauche riss sich das Thier in einer grossen Ausdehnung die Haare aus. Diese, unter der grossen Anzahl der von mir an Mäusen gemachten Beobachtungen ganz vereinzelt dastehende Thatsache erinnert unwillkürlich an analoge Zustände beim chronischen Cocaïnismus des Menschen. Auch hier besteht der unwiderstehlichste Trieb, die Haut und selbst darunter liegende Theile an dieser oder jener

Stelle des Körpers oft in der fürchterlichsten Weise zu zerstören, scheinbar unter dem Einfluss von Gefühlshallucinationen, wie Anwesenheit von Würmern oder Fremdkörpern unter der Haut. Das Wesen dieses Vorganges liegt offenbar einerseits in der Unempfindlichkeit der betroffenen Körperpartie, andererseits in Parästhesieen, die wohl auf Degenerationsvorgänge peripherer Nerven zurückzuführen sind. Vielleicht gelingt es einmal, bei Wiederholung dieser Versuche durch die Methylenblaureaction etwaige Alterationen der Endapparate aufzudecken.

Was den Sectionsbefund anbetrifft, so will ich hier nur auf den Zustand der Leber näher eingehen, da dieses Organ die meisten charakteristischen Veränderungen darbietet. Sie zeigte in allen Fällen eine ausserordentliche Volumzunahme, die gelegentlich Grade erreichte, wie ich sie bei hundertfachen anderen Vergiftungsversuchen noch nicht zu sehen bekommen habe. Dabei hatte sie ein weisses Aussehen, welches lebhaft an die Leber der Stopfgänse erinnerte. Der Vergleich ist jedoch nicht ganz zutreffend, da schon eine genauere makroskopische Betrachtung hinreicht, um zu erfahren, dass es sich hier nicht um einfache fettige Entartung handele, sondern dass noch andere mehr in das Gebiet der serösen Durchtränkung fallende Zustände vorliegen. Das Organ ist ferner im ganzen auffallend anämisch; häufig finden sich jedoch, besonders in den den Nieren benachbarten Lappen, an einzelnen Stellen der Oberfläche insuläre hyperämische Partieen, die aus der blassen Umgebung scharf hervortreten. Ab und zu kann man auch schon makroskopisch nekrotische Herde erkennen.

Die mikroskopische Untersuchung vollends zeigt die mannigfachsten Gewebsveränderungen, welche die verschiedensten Formen der Zelldegeneration vorstellen und oft so verbreitet sind, dass in einer derartigen Leber nur ganz vereinzelt normale Zellen übrig bleiben. Die am häufigsten anzutreffende Erscheinung ist eine vacuoläre Entartung der Zellen, die bisweilen zu einer ganz colossalen Vergrösserung des Zellvolumens führt. Statt des soliden Zelleninhalts findet man auf dem Durchschnitt eine Unmasse mehr oder weniger grosser Vacuolen, die den Eindruck eines Schaumgebildes machen. Dieses Aussehen möchte ich deshalb nicht für ein Kunstproduct halten, da ich es bei den verschiedenen Härtungsmethoden (Alkohol, Sublimat, Flemming'sche Lösung u. a.) in gleicher Weise wiedergefunden habe. Die geringen, erhaltenen Protoplasmareste finden sich noch am stärksten condensirt in der Nähe der Kerne, die ihrerseits meist recht klein und geschrumpft erscheinen und eine diffuse

Vertheilung des Chromatingehaltes aufweisen.[1]) Glycogen pflegt in diesen Zellen, wie überhaupt in der Cocaïnleber, ganz meist zu fehlen. Wenigstens fand Neisser, welcher unter meiner Leitung die Leber von 4 verschiedenen Cocaïnthieren untersucht hat, 2 mal vollständigen Mangel, 1 mal Spuren und nur bei einem einzigen, übrigens unregelmässig gefütterten Thiere, Glycogen in grösseren Mengen (cf. Neisser, Beiträge zur Kenntniss des Glycogens, Dissertation, Berlin 1888).

Ausser diesem Zustand findet man in der Leber Verfettungsvorgänge von bald grösserer, bald geringerer Ausdehnung. Die, besonders in den acut verlaufenden Vergiftungen am meisten ausgedehnte, Fettinfiltration beginnt zunächst in den mehr peripheren Theilen des Acinus und erstrekt sich von dort aus weiter in's Innere. Als höchsten Grad der Schädigung kann man ausserdem noch Zellnekrosen constatiren; die meist kleinere, ebenfalls peripher gelegene Stelle des Acinus betreffen. Hier finden wir solide, glänzende, schollige Gebilde, welche ungefähr die Grösse der normalen Leberzellen haben und in ihrem Habitus, sowie durch den Mangel an färbbaren Zellkernen vollkommen typischen Coagulationsnekrosen im Sinne Weigert's entsprechen. In der Umgebung derartiger Herde findet man stets, auch nach kurzer Vergiftungsdauer, ziemlich zahlreiche Kerntheilungsfiguren. Die Nekrose erstreckt sich in einigen Fällen, wie schon bei dem makroskopischen Befunde erwähnt, auf etwas grössere Partieen des Lebergewebes.

Auch die Gallencapillaren betheiligen sich häufig an dem degenerativen Vorgang, und zwar in der Form einer sehr hochgradigen Verfettung ihres Epithels.

Was die bindegewebige Grundsubstanz der Leber anbetrifft, so findet man hier häufig eine Verfettung der Sternzellen. Den gleichen Zustand kann man auch am Endothel der Gefässe constatiren und hat dann nicht selten Gelegenheit, derart veränderte und desquamirte Zellen im Lumen der Gefässe wahrzunehmen. Bemerkenswerth ist ferner, das entzündliche Veränderungen, Auswanderung und Randstellung von weissen Blutkörperchen, nicht beobachtet werden konnten.

Das Charakteristische der Cocaïnwirkung scheint also in jener so verbreiteten und constanten vacuolären Degene-

---

[1]) Figur 3 der Tafel zeigt diese Veränderung in ausgesprochener Weise. Die Abbildung erfolgte nach einem Präparat, das nach Härtung in Flemmingscher Lösung in Anilinwasser-Fuchsin gefärbt wurde. Man sieht die Vacuolenbildung, die Vergrösserung der Zellen und die Rarefication des Protoplasmas. Am Rande finden sich (in den weniger entarteten Zellen) spärliche, durch Osmium geschwärzte Fetttröpfchen.

ration und weiterhin in den, in der Leber sonst seltenen nekrotischen Vorgängen zu bestehen. Auf die fettige Degeneration lege ich keinen so hohen Werth, da diese ausserordentlich häufig bei meinen Versuchen zur Beobachtung gelangte und sich dann ebenfalls auf die verschiedensten Theile des Parenchyms, auf Leberzellen, Sternzellen und Endothelien erstreckte. Ich halte deshalb die Verfettung mehr für einen accidentellen Befund, der zwar bei den acuten Vergiftungen meist sehr ausgedehnt ist, aber unter anderen Umständen fast vollständig in den Hintergrund treten kann. Es ist daher nicht anzunehmen, dass die fettige Degeneration einen charakteristischen Theil des gesammten Entartungsprocesses in der Leber bildet.

Die anderen Organe bieten wenig charakteristische Veränderungen. In einigen Fällen habe ich allerdings auch an anderen Orten, z. B. in den Nieren und den Submaxillardrüsen, Verfettungsvorgänge gefunden, jedoch lege ich auf diesen Befund, als einen nicht constanten, kein besonderes Gewicht.

Nachdem ich so constatirt hatte, dass das Cocaïn regelmässig bestimmte Veränderungen hervorruft, musste an erster Stelle die Frage an mich herantreten, ob für diese Wirkung der ganze Complex des Cocaïn-Molecüls nothwendig sei, oder ob vielleicht schon gewisse Vorstufen zum Zustandekommen derselben ausreichend wären.

An erster Stelle kam hier in Betracht: Die Muttersubstanz des Cocaïns, das Ecgonin und dessen uncomplete Derivate, nämlich das Benzoylecgonin und der Ecgoninmethylester. Alle diese drei Verbindungen wirken allerdings nicht anästhetisch, doch konnte mich diese Thatsache um so weniger von einer Prüfung derselben abhalten, als ein Zusammenhang der Leberveränderungen mit der anästhetischen Function nicht nothwendig ist.

Ich gebe hier die Protokolle der Versuchsresultate von den zwei dem Cocaïn am nächsten stehenden Derivaten des Ecgonins.

I. Benzoylecgonin.

Maus No. 277 erhielt am 29. Februar 0,02 g pro Cake, am 2. März 0,04 g, am 3. 0,06 g, am 4. 0,09 g, am 6. 0,18 g, am 7. 0,26 g, am 9. 0,40 g, am 11. krank, Mittag agonal getödtet.

Sectionsbefund: Leber eher klein, von normaler Farbe; Zellen sehr verkleinert (cf. Neumann, Dissertation 1888), nicht verfettet.

II. Ecgoninmethylester.

Thier No. 767 am 2. Juni 0,025, am 4. 0,040, am 6. 0,05, am 7. 0,06, am 8. 0,08, am 9. 0,12, am 10. 0,16, am 11. 0,26, am 13. 0,34, am 15. 0,44, am 16. aufgeregt und muskelschwach, mit ge-

sträubten Haaren, am 17. schwer krank agonal getödtet. — Leber sehr klein.

Aus diesen Protokollen geht hervor, dass die Vorstufen, die vom Ecgonin zum Cocaïn führen, an und für sich bedeutend (etwa um das 20fache) weniger toxisch wirken, als das letztere, und erst in unvergleichlich grösseren Dosen den Tod herbeiführen.

Aber auch dann findet sich im Thierkörper nicht die geringste Andeutung der für die Cocaïnwirkung charakteristischen Veränderungen, sondern eher das Gegentheil, nämlich atrophische Zustände der Leber. Es drängt sich daher der Schluss auf, dass erst ein complet besetztes Ecgonin die specifische Wirkung auszuüben im Stande ist.

Als ich so die Ueberzeugung gewann, dass die beschriebenen Veränderungen nur auf das eigentliche Cocaïn zu beziehen sind, galt es zu entscheiden, welche Bedeutung der Substitution der Carboxylgruppe einerseits und der des Hydroxyls andererseits zukommt. Es folgten weitere Versuche mit künstlich erzeugten Cocaïnen.

Ich wende mich hier zunächst zu den Körpern, die dadurch entstehen, dass an Stelle des Methyl an die Carbonsäuregruppe des Benzoylecgonins andere Alkoholradikale herantreten. Ich habe vier derartige Körper untersucht, das Cocäthylin, das Cocopropylin, das Isopropylin und das Cocoïsobutylin. Diese sehr schön krystallisirten Körper, welche aus den entsprechenden Alkoholen dargestellt wurden, verdanke ich Herrn Dr. E. Merck, der die Güte hatte, einen Theil dieser Verbindungen speciell für meine Zwecke herzustellen.

Alle diese Verbindungen gleichen in ihrem Verhalten durchaus dem eigentlichen Cocaïn. Dementsprechend habe ich sie ungefähr in demselben Masse, wie das Cocaïn, toxisch gefunden, und in den ihrer Wirkung unterlegenen Thieren dieselben Leberveränderungen, wie sie das Cocaïn hervorruft, constatiren können.

Um nicht weitläufig zu werden, gebe ich hier nur die Resultate, welche ich mit dem letzten Glied der homologen Reihe erhalten habe:

III. Chlorhydrat des Cocoïsobutylins.

Maus No. 704 erhielt pro Cake am 12. Mai 0,015 g, am 21. 0,018 g, am 22. 0,022, am 23. 0,030 g. Am 24. todt vorgefunden.

Maus No. 714 erhielt pro Cake am 24. Mai 0,022 g. Stirbt am 27.

Herr Dr. Nikiforow aus Moskau hatte die Güte, in beiden Fällen die mikroskopische Untersuchung der Leber vorzunehmen, welche die gleiche Veränderungen wie beim Cocaïn ergab.

Nach dem, was ich an den vier neuen von mir geprüften Körpern gesehen habe, scheint die Substitution der Carboxylgruppe auf die Wirkung des Cocaïns keinen bedeutenden Einfluss auszuüben, nicht einmal in quantitativer Beziehung, indem das letzte Glied der Reihe, das Isobutyl, in der gleichen Dosis tödtlich wirkt, wie das Cocaïn selbst. Diese Bemerkung bezieht sich natürlich nur auf die Glieder der von mir untersuchten Reihe der einfachen Alkohole. Es ist möglich, dass ungesättigte Alkohole, wie Allylalkohol oder solche der aromatischen Reihe, zu anderen Resultaten führen können.

Ein weit grösseres Interesse boten schon a priori diejenigen Cocaïne, in welchen an Stelle des Benzoylrestes andere Säureradicale eingetreten waren. Es waren insbesondere zwei Momente, welche die Untersuchung dieser Reihe sehr wünschenswerth erscheinen liessen: 1) die von Filehne allerdings auf mehr indirektem Wege gewonnene Anschauung, dass im Cocaïn die Benzoylgruppe allein die anästhetische Wirkung bedinge, und 2) die von Liebreich und seinen Schülern gefundene, höchst interessante Thatsache, dass ein Glied der Cocaïnreihe, das Isatropylcocaïn, ein Hergift darstelle, welches jeder anästhetischen Function ermangele.

Zu meinen Untersuchungen dienten folgende Cocaïnderivate, von denen nur das eine, das Isatropylcocaïn, aus den Nebenalcaloïden der Cocablätter isolirt wurde, während die anderen nach dem Einhorn-schen Verfahren und entsprechend einem deutschen Reichspatent von Böhringer & Co. dargestellt und mir in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellt wurden. Allerdings waren die Quantitäten dieser seltenen Materialien so gering, dass ich kaum zu meinem Versuch an den Mäusen mit ihnen reichen konnte. Von einer Bestimmung der anästhetischen Kraft konnte so nicht die Rede sein, ich musste mich also damit begnügen, dieselbe annähernd nach der so charakteristischen Geschmacksprobe abzuschätzen. Ich lasse zunächst die einzelnen Versuche folgen und zwar in der Reihenfolge ihrer Toxicität.

IV. Isatropylcocaïn.

Am 28. Mai 0,0117 g, am 1. Juni 0,021 g, am 2. todt vorgefunden.

Befund: Leber sehr vergrössert, von rein gelber Farbe, bis zur Mitte der Bauchhöhle reichend.

V. Phenylacetylcocaïn.

Am 7. Juni 0,020 g, am 9. 0,025 g, am 10. 0,030 g, am 11. todt vorgefunden.

Leber ausserordentlich stark vergrössert.

IV. Valerylcocaïnmeg.

Am 12. Juli 0,020 g, am 15. 0,024 g, am 16. 0,030 g, am 17. 0,035 g. Am 18. Juni 0,038, am 19. 0,044.

Befund: Leber stark vergrössert, von weisser Farbe, in den unteren Partieen vereinzelte hämorrhagische Stellen. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, dass die weisse Farbe der Leber nicht auf Fettinfiltration, sondern so gut wie ausschliesslich auf jene vacuoläre Degeneration zurückzuführen sei, wie sie der Cocaïnbefund darbot. Die spärlichen Verfettungsvorgänge, die an Sternzellen und Capillaren gefunden wurden, konnten diese Färbung nicht herbeigeführt haben.

VII. Phthalyldicocaïn.

Am 24. Juni 0,020, am 27. 0,025, am 28. 0,033, am 29. 0,041, am 30. 0,048, am 1. Juli 0,057. Typische Leberveränderung.

Die Protokolle ergeben, dass von diesen 4 Körpern das Isatropylcocaïn am stärksten, das Phthalsäurederivat am schwächsten toxisch wirkt. Noch grösser sind die physiologischen Differenzen, indem überhaupt nur der eine dieser Körper, das Phenylessigsäurederivat, anästhetisch wirkt. Aber auch diese Wirkung ist eine erheblich geringere, als die des eigentlichen Cocaïns.

Desto interessanter musste es daher erscheinen, dass alle diese Körper in gleicher Weise jene charakteristischen Leberveränderungen hervorriefen, die wir bis jetzt nur beim eigentlichen Cocaïn kennen gelernt haben. Ich glaube auf Grund dieser Erfahrung den Schluss ziehen zu müssen, dass diese pathologisch-anatomischen Veränderungen ein weit umfassenderes Kriterium der Körper der Cocaïnreihe, d. h. der in entsprechender Weise zweifach besetzten Ecgoninderivate, darstellen, als die anästhetische Function derselben. Man muss unbedingt annehmen, dass diese erstere Reaction dadurch zustande kommt, dass die Leberzelle eine besondere Verwandtschaft für die chemische Reihe der Cocaïne hat, indem sie dieselben vor anderen Körperparenchymen in sich speichert und von ihnen in charakteristischer Weise verändert wird. Auf die Art der Substitution kommt es hierbei weniger an, als auf die Vollständigkeit.

Im Gegensatze hierzu ist die anästhetische Wirkung nur an gewisse Körper der Cocaïnreihe gebunden, und zwar an diejenigen, in denen das Cocaïnmolecül bestimmte Säureradicale aufgenommen hat, die

man vielleicht zweckmässig als anästhesiophore bezeichnen könnte. Zweck der zukünftigen Forschung wird es sein, durch Synthese neuer Cocaïne weitere Kenntnisse über derartige functionsverändernde Gruppen zu sammeln und eventuellen Gesetzmässigkeiten auf die Spur zu kommen.

Zum Schluss muss ich noch zweier ebenfalls von Einhorn entdeckten Verbindungen gedenken, die einiges Licht über das Wesen der Cocaïnwirkung im allgemeinen werfen.

Wie in der Einleitung erwähnt, enthält das Ecgonin, als Seitenkette und Träger der beiden Functionsgruppen, den Rest der Milchsäure. Es musste nun die Frage nahe liegen, ob nicht an Stelle des Milchsäurerestes andere Seitenketten eintreten könnten, die naturgemäss die beiden besetzungsfähigen Gruppen Hydroxyl und Carbonsäure enthalten müssen. In der That ist es Einhorn gelungen, durch Oxydation des Ecgonin einen derartigen Körper darzustellen, welcher an Stelle des 3 gliedrigen Milchsäurerestes den 2 gliedrigen einer Oxyessigsäure enthält. Diese Verbindung geht durch Benzoylirung und Einführung des Aethylrestes in einen dem Cocaïn isomeren Körper über, der von Einhorn als höchst anästhetisch wirkend befunden worden und deshalb mit dem Namen Isococaïn belegt ist. Zur Bestätigung der Einhorn'schen Angaben finde ich, dass dieser Körper in der That sehr ausgesprochene anästhetische Eigenschaften besitzt, die nach meiner Schätzung die des Cocaïns übertreffen. Leider constatirte ich bei den Versuchen mit diesem Körper aber auch, dass er alle anderen von mir untersuchten Glieder der Cocaïnreihe bedeutend an Toxicität übertrifft, wie aus folgenden Protokollen hervorgeht.

VIII. Isococaïnjodhydrat.

1. Versuch. Am 26. Juni 0,0066 g, am 27. früh schwer krank, am 28. todt vorgefunden. Typische Cocaïnleber.

2. Versuch Am 28. Juni 0,0048 g, am 4. Juli wegen Futtermangels getödtet. Sehr grosse typische Cocaïnleber.

Auch in einigen anderen Fällen, bei denen grössere Dosen zur Verwendung kamen, habe ich die Leberveränderungen constant angetroffen und muss daher, gestützt auf diese Kriterien annehmen, dass der Milchsäurerest nicht als solcher unumgänglich zum Wesen des Cocaïns gehört, sondern durch höhere oder niedere Homologe ersetzt werden kann, ohne dass dadurch diebiologische Reaction (Leberveränderung u. s. w.) geändert würde.

Die zweite Verbindung die ich untersuchen konnte, betrifft die Function des im Pyridinreste des Ecgonins enthaltenen Stickstoffs. Wie aus der chemischen Vorbemerkung ersichtlich, haftet eine Methylgruppe an dem Stickstoff des Pyridinkerns, der hierdurch die Eigenschaften einer tertiären Base erlangt. Wie alle derartigen Körper ist auch das Ecgonin und seine Derivate befähigt, ein Molecül Jodmethyl zu addiren und in die entsprechende Ammoniumverbindung, resp. deren Jodhydrat überzugehen. Dieser Körper, den ich, wie die vorhergehende Verbindung, der Güte des Herrn Dr. Einhorn verdanke, das Cocaïnjodmethylat, ist von gelblicher Farbe, ausgesprochenem bittern Geschmack und ohne anästhethische Wirkung.[1]) Dabei ist, wie folgender Versuch zeigt, auch seine Giftigkeit bedeutend herabgesetzt, und sowohl die Symptome derselben als auch der postmortale Befund des an ihr gestorbenen Thieres durchaus von denen des Cocaïns abweichend.

IX. Cocaïnjodmethylat.

Versuch No. 753. Am 28. Mai 0,018 g, am 1. Juni 0,022 g, am 2. 0,026 g, am 4. 0,030 g, am 6. 0,040 g, am 7. 0,060 g, am 8. 0,080 g, am 9. 0,120 g, am 10. 0,160 g (frisst sehr wenig), am 12. 0,250 g, am 14. morgens todt vorgefunden.

Ich hebe aus dem Sectionsprotokoll nur hervor, dass im Herzen vereinzelte verkalkte Muskelfasern vorhanden waren, und dass der Urin etwas Eiweiss enthielt. Dabei war die Leber von normaler Farbe und ebensolchem Blutgehalt und durchaus nicht vergrössert.

Es ist gewiss beachtenswerth und interessant, dass der Eintritt eines einzigen Molecüls des Jodmethyls die Eigenschaften und Wirkungen des Cocaïns so gut wie vollständig vernichtet hat. Besonders beachtenswerth ist in dieser Beziehung, dass die Ammoniumbase weit weniger toxisch wirkt, als der ihr zu Grunde liegende tertiäre Basisrest. Ein derartiges Verhalten steht zu den bisherigen Erfahrungen in direktem Widerspruch, da man unter diesen Verhältnissen nur eine Erhöhung der Toxicität zu erwarten gewöhnt ist. Alle diese Beobachtungen lassen nun den Schluss zu, dass auch die tertiäre Bindungsart des Stickstoffs für die Wirkungsweise des Cocaïns von ausschlaggebender Bedeutung

[1]) Wie man sieht, verliert das Cocaïn seine anästhetischen Eigenschaften sowohl durch den Verlust (Benzoylecgonin) als den Eintritt einer Methylgruppe (Cocaïnjodmethylat). Es spricht dies gegen die Theorie von Filehne, nach der die Anwesenheit eines Benzoylrestes an und für sich ausreiche, um anästhetische Wirkungen hervorzurufen.

sein muss, und dass somit die Einflüsse, welche diese Bindungsweise modificiren, zugleich eine Vernichtung der specifischen Cocaïnwirkung nach sich ziehen. So erklärt sich auch am ungezwungensten die Erscheinung, dass die Bildung der Ammoniumgruppe nicht zu einer Erhöhung, sondern zu einer Verminderung der Toxicität Anlass giebt.

Selbstverständlich bin ich mir wohl bewusst, dass diese Untersuchungen nur einen Theil der hier in Frage kommenden biologisch-chemischen Fragen behandelt haben. Jeder Fortschritt, den die reine Chemie diesem so difficilen Gebiete abringt, muss auch zu neuen biologischen Untersuchungen Anlass geben. Nichtsdestoweniger hoffe ich, dass die vorliegende Untersuchung wenigstens einige, für die Auffassung der Cocaïnwirkung fundamentale Fragen zu einem gewissen Abschluss gebracht hat.

Experimentelle Untersuchungen über Immunität.

I. Ueber Ricin.

(Deutsche medicinische Wochenschrift 1891, No. 32.)

Im Laufe meiner Untersuchungen, welche an einer grösseren Zahl von Körpern die Beziehungen, die zwischen der chemischen Constitution, der Vertheilung in den einzelnen Organen und der physiologischen Wirkung bestehen, an der Hand systematischer Versuche klarlegen sollten, musste ich nothwendiger Weise auch zu dem so bedeutsamen Studium der giftigen Eiweisskörper geführt werden. Wenn ich die hierbei erzielten Resultate nun mittheile, so geschieht dies zumal aus dem Grunde, weil ich glaube, dass dieselben für die Auffassung der Infectionskrankheiten nach manchen Richtungen hin von Interesse sein dürften. Gerade in der jetzigen Zeit, in der durch Koch's bewundernswerthe Entdeckung eine neue Aera der wirklich rationellen und wirklich activen Therapie angebrochen ist, dürfte jeder Beitrag, der auch nur einen der vielen hier in Frage stehenden Gesichtspunkte klarlegt, willkommen sein.

Die Kenntnisse über Toxalbumine sind noch neuesten Datums; verdanken wir doch erst den letzten Jahren, insbesondere den bekannten Untersuchungen von Ludwig Brieger und Carl Fränkel Einblick in die bedeutungsvolle Rolle, welche dieselben bei Infectionskrankheiten spielen. Da zur Zeit die von den pathogenen Bacterien producirten Toxalbumosen noch nicht in absolut reinem Zustande isolirt worden sind, und sie auch, wie leicht verständlich, in grösseren Quantitäten vorläufig noch schwer zugänglich sind, habe ich zu meinen Versuchen zwei giftige Eiweisskörper verwandt, die dem Planzenreiche entstammen, nämlich das Ricin, das Toxalbumin der Ricinussamen,

und das Abrin, das wirksame Princip der Jequiritybohne. Beide Körper sind Dank der Initiative Kobert's, der sich um die physiologische Erforschung dieser Stoffe die grössten Verdienste erworben hat, Handelsproducte geworden, die in genügender Reinheit und jeder Quantität erhältlich sind.

Beide Eiweisskörper, die aus den betreffenden Samen durch 10 $^0/_0$ Kochsalzlösung extrahirt, durch Natriumsulfat gefällt und dann durch Dialyse gereinigt sind, stellen farblose Körper dar mit wechselndem Aschengehalt (25—35 $^0/_0$). In Kochsalzlösung von 10 $^0/_0$ sind sie leicht löslich. Am beweisendsten für die Eiweissnatur dieser Toxalbumosen ist es, dass Siedehitze dieselben quantitativ ausfällt und zugleich hiermit die physiologischen Wirkungen aufhebt.

Das Ricin ist nach Kobert und seinem Mitarbeiter Stillmark ein ausserordentlich giftiger Körper, da es intravenös applicirt schon in Dosen von 0,03 mg pro Kilo Thier tödtlich wirkt. Von den Verdauungswegen aus wirkt das Ricin etwa 100 mal schwächer, doch immerhin noch so stark, dass nach den Berechnungen Kobert's eine Gabe von 0,18 g für den erwachsenen Menschen tödtlich sein müsste. An erster Stelle übt das Ricin eine schädliche Wirkung auf das Blut aus, indem es hier Coagulationen der rothen Blutkörperchen hervorruft, die zu multiplen Thrombosen, zumal solchen der Darmgefässe führen.

Nach meinen Erfahrungen ist die Toxicität des Ricins in hohem Grade abhängig von der Thierspecies. Am empfindlichsten erweisen sich die Meerschweinchen. So sah ich ein Thier von 385 g, dem ich 0,7 ccm einer Ricinlösung von der Stärke 1 : 1 500 000 injicirt hatte, am 11. Tage noch letal enden. Die Section zeigte charakteristische Darmhämorrhagieen in ausgesprochener Weise. Man ist mithin im Stande, 1 g des Handelsproducts $1^1/_2$ Millionen Meerschweinchen zu tödten. Anschaulich wird diese enorme Toxicität, wenn man den Vergleich zieht mit der Wirkung bekannter, stark wirkender Agentien. Während nach Behring's Ermittelungen das Sublimat und Goldcyankali (auf das Körpergewicht bezogen) im Verhältnisse von je 1 : 300 000 und 1 : 150 000 tödtlich wirken, stellt für diesen Fall sich das Verhältniss etwa wie 1 : 750 000 000, oder mit Berechnung des Aschengehaltes wie 1 zu einer Billion.

Weit weniger empfindlich erwiesen sich meine speciellen Versuchsthiere, die weissen Mäuse. Hier schwankt die Höhe der letalen Dosis, abhängig von Besonderheiten der Race, des Alters, der Ernährung und anderen individuellen Verschiedenheiten, in ziemlich weiten Grenzen. Um die Berechnung zu erleich-

tern, habe ich bei meinen Versuchen immer für 20 g Lebendgewicht 1 ccm injicirt, bei kleineren Thieren entsprechend weniger. Es hat sich ergeben, dass unter diesen Verhältnissen schon Lösungen von 1 : 750 000 gelegentlich, sicher aber solche von 1 : 200 000 des Merkschen Ricins (mit 30 %, Asche) den Tod binnen 2—4 Tagen herbeiführen. Aehnlichen Differenzen zwischen der Dosis letalis minima und der Dosis certe efficax begegnet man übrigens in der Reihe der Toxalbumine und verwandter Körper gar nicht selten. Natürlich kann bei Versuchen, bei denen es sich, wie bei den meinen, um eine Bestimmung erhöhter Resistenz handelt, nur die absolut tödtliche Dosis den sicheren Maassstab abgeben. Ich habe die Möglichkeit, hier in zahlenmässiger Weise vorzugehen, voll ausgenutzt und mich bemüht, die Frage der Immunität in einer mehr mathematischen Weise zu behandeln.

Ich möchte nur noch erwähnen, dass auch hier das Ricin vom Magendarmcanal aus erst in weit grösseren Dosen wirkt, und dass es subcutan eigeführt heftige Entzündungen hervorruft. Selbst bei aller Vorsicht — und ich habe die ganze Versuchsreihe unter streng antiseptischen Maassnahmen durchgeführt — rufen schon ganz dünne Löschungen ausgedehnte Entzündungen hervor, die bei stärkerer Concentration (etwa 1 : 300 000 bis 1 : 250 000) zu ausgedehnten, oft die die ganze Rückenhaut einnehmenden Nekrosen führen können.

Das Krankheitsbild deckt sich im Wensentlichen mit Kobert's Beschreibung, indem Diarrhoeen und allgemeine Prostration das Krankheitsbild beherrschen. Die Section zeigt gewöhnlich die hämorrhagischen Zustände des Darms, gelegentlich auch solche des subcutanen Bindegewebes und des Bauchfetts. In anderen Fällen constatirt man wesentlich einen sehr choleraähnlichen Zustand; die Därme sind dann von einer dünnen, reisbreiähnlichen Flüssigkeit prall erfüllt, die Schleimhaut selbst ist dabei blass und serös durchtränkt.

Um Mäuse ricinfest zu machen, kann man sich subcutaner Injectionen bedienen, es empfiehlt sich jedoch ein solches Verfahren nicht, da die starke örtliche Entzündung die Thiere häufig schwer schädigt und sie durch ausgedehnte Indurationen und Narbenbildungen zu weiteren Versuchen untauglich macht. Dagegen gelingt es durch Verfütterung leicht, den gewollten Zweck sicher und ohne jeden Nachtheil zu erreichen.*) Am besten geht man so vor, dass man mit ganz kleinen, so gut wie indifferenten Dosen beginnt und dann langsam

---

*) Bei Kaninchen gelingt es mit Leichtigkeit, auch von der Conjunctivalschleimhaut aus eine Immunisirung heibeizuführen.

steigt, und so dem Organismus Gelegenheit bietet, sich dem toxischen Körper anzupassen. (Für Nachuntersucher möchte ich betonen, dass namentlich in den ersten Zeiten auf die Pflege der Thiere eine besondere Sorgfalt verwandt werden muss, und dass Wärmeverluste, wie die durch niedrige Aussentemperatur oder Durchfeuchtung der Thiere bedingt sein können, das Versuchsmaterial schwer gefährden.) Auch für diesen Zweck hat sich die von mir eingeführte, sodann von meinen Schülern (Neumann, Neisser) und später von Leo benutzte Cakesmethode, die eine continuirliche, ganz gleichmässige Zuführung toxischer Substanzen durch Wochen und Monate gestattet, auf's beste bewährt. Nach wie vor dienten Albertcakes von Thiele (von 6,75 g Normalgewicht) als Grundmaterial der Ernährung. Dieselben wurden fein verrieben und mit dem gerade nöthigen Minimum wässeriger Ricinlösung (3,2—3,5 ccm pro Cake) zu einem steifen Teig verrührt, der gerollt und in kleine Würfel geschnitten wurde, die auf Drahtgittern rasch austrockneten. Nachdem ich festgestellt hatte, dass eine Menge 0,02 Ricin pro Cake gerade noch ertragen wurde, dagegen eine solche von 0,035 im Laufe von 5—6 Tagen tödtlich wirkte, so ging ich daran, den Einfluss successiv gesteigerter Ricindosen zu ermitteln. Ich lasse zunächst das Protocoll meines ersten Versuches, der im Juni 1890 begonen wurde, folgen.

10. Juni	0,002	28. Juni	0,11	21. Juli	munter, aber starke Diarrhoe, ausgesetzt
12. „	0,004	30. „	0,12		
13. „	0,006	2. Juli	0,14	22. Juli	0,28 vollkommen erholt
14. „	0,008	4. „	0,16		
16. „	0,01	5. „	0,18	24. Juli	0,30
17. „	0,0125	8. „	0,21	26. „	0,33
18. „	0,015	10. „	0,24	28. „	0,32
19. „	0,02	11. „	0,27	29. „	0,34
20. „	0,03	13. „	0,30	31. „	0,35
21. „	0,04	14. „	0,33	2. August	0,36
22. „	0,05	16. „	0,37	3. „	0,38
23. „	0,06	17. „	wiegt 12,5 g	4. „	0,40
25. „	0,08	18. „	0,40	5. „	0,45
26. „	0,1	19. „	0,43	6. „	0,5 wiegt 11 g.

7. August $1^3/_4$ Uhr 0,002 Ricin injicirt, Abends matt.

8. August munterer als Gestern, aber nicht normal.

9. August gestorben.

Sectionsbefund: Därme mit dünnen Massen gefüllt. Keine Blutungen. Injectionsstelle nicht ganz reactionslos.

Wie man sieht, hat sich die Erwartung, die ich von Anfang an gehegt hatte, erfüllt, indem schon nach 10 Tagen das Thier so weit gelangt war, die tödtliche Dosis und deren weitere Steigerungen ohne

Schaden zu ertragen. Wir sind bei der Dosis von 0,5 stehen geblieben, weil die Maus anfing, Nahrung zu verweigern, und ihr Gewicht sich um 1,5 g in den letzten Wochen vermindert hatte. Uebrigens ist diese Dose schon eine sehr hohe, da die Maus täglich ein Quantum zu sich nahm, das nach Kobert's Berechnungen etwa ausreichen dürfte, einen erwachsenen Menschen zu tödten.

Spätere Erfahrungen haben gezeigt, dass die Verwendund dieser hohen, ziemlich kostspieligen Gaben nicht nothwendig ist. Ich habe in der letzten Zeit daher höchstens 0,1 Ricin pro Cake gereicht und es vorgezogen, eventuelle weiterere Steigerungen der Immunität durch subcutane Injectionen herbeizuführen.

Bei Thieren, die in der beschriebenen Weise mit Ricin behandelt werden, treten noch eine Reihe anderer Erscheinungen auf, die beweisen, dass es sich hier in Wahrheit um Immunität handelt. An erster Stelle musste natürlich festgestellt werden, wie sich diese Thiere gegenüber der subcutanen Einführung grösserer Ricinmengen verhalten. Während, wie schon erwähnt, Lösungen von $^1/_{200000}$ als sicher tödtliche angesehen werden müssen, ertragen vorgefütterte Thiere Injectionen in der Stärke von $^1/_{1000}$ bis $^1/_{500}$, ja selbst in seltenen Fällen von $^1/_{250}$, entsprechen Immunitätsgraden von 200—800. So leicht und sicher relativ niedrigere Immunitätsgrade, bis etwa zum 200fachen, erzeugt werden können, so schwer ist es, auf diesem Wege zu ganz hohen Stufen von 800 und darüber zu gelangen; erst eine längere Reihe systematisch gesteigerter subcutaner Injectionen führt mit Sicherheit zu diesem Ziele.

Noch evidenter tritt die Ricinfestigkeit am Auge zu Tage; während sonst schon Lösungen von 0,5 $^0/_0$—1,0 $^0/_0$ intensive Entzündung, noch concentrirtere schwere Panophthalmitis hervorrufen, findet man, dass bei unseren Thieren schon nach wenigen Wochen das Einstreichen einer mit 10 $^0/_0$iger Kochsalzlösung hergestellten, dicken Ricinpaste widerstandslos ertragen wird. Es ist im höchsten Grade überraschend, wie dieser schwere Eingriff, der an normalen Thieren im besten Falle den Verlust des Auges, gewöhnlich aber den Tod durch secundäre Infection herbeiführt, nun vollkommen wirkungslos abprallt. Es handelt sich also hier am Auge um eine absolute Immunität localer Natur, die schon bei mittleren Graden der — allgemeinen — Ricinfestigkeit voll ausgebildet zu sein pflegt.

Weniger zugänglich erweist sich das subcutane Gewebe dem Einflusse der Immunisirung. Während in der Norm schon ganz dünne Ricinlösungen von $^1/_{400000}$ an starke locale Entzündungen hervorrufen,

bleiben bei den Versuchsthieren, je nach der Dauer der Vorbehandlung, Concentrationen bis $^1/_{2000}$, $^1/_{1500}$, $^1/_{1000}$ ohne jede schädigende Wirkung. Dagegen ist selbst bei hochimmunen Thieren die Verwendung noch stärkerer Concentrationen bedenklich, und habe ich auf diese Weise gerade den werthvollen Theil meines Versuchsmaterials verloren. Ich habe wiederholt gesehen, dass Mäuse, welche die Injection der 800fachen tödtlichen Menge ohne jedes Symptom allgemeiner Intoxication ertrugen, nach langen Wochen an ausgedehnter Nekrose der Rückenhaut zu Grunde gingen.

Die nächste Aufgabe, die ich mir vorlegte, musste darin bestehen, in exacter Weise zahlenmässig den Gang der Immunisirung zu verfolgen. Um kleine Differenzen, die durch Race, das Alter oder individuelle Verschiedenheiten mannigfacher Art bedingt sein können, auszuschliessen, habe ich 6 verschiedene Versuchsreihen angestellt, die jedesmal eine grössere Anzahl von Mäusen umfasste. Die Ernährung der Mäuse erfolgte gleichmässig so, dass bis zum 10. Tage die im Cakes enthaltene Ricinmenge in Milligramm ausgedrückt der Zahl des Versuchstages entsprach. Selbstverständlich sind bei derartigen Versuchen nur die jedesmal erreichten Optima von ausschlaggebender Bedeutung.

Zahl des Versuchstages	Letzte verfütterte Dosis in Milligr.	Anzahl der Versuchsthiere	Maximal ertragene Injections-Dosis	Höhe der erreichten Immunität	Bemerkungen
IV	4	8	—	1	Alle, unter $^1/_{200000}$ gelegenen Dosen tödten.
V	5	16	$^1/_{150000}$	1,3	Kleine Rückennekrose.
VI	6	23	$^1/_{15000}$	13,3	Ausgedehnte Rückennekrose.
VII	7	5	$^1/_{20000}$	10,0	Kleine Rückennekrose.
VIII	8	18	$^1/_{10000}$	20,0	Minimale Rückennekrose.
X	12	9	$^1/_{5000}$	40,0	Geringe Rückennekrose.
XII	20	3	$^1/_{3000}$	66,6	Leichte Nekrose des Rückens.
XV	50	1	$^1/_{2000}$	100,0	—
XVIII	80	4	$^1/_{1000}$	200,0	Mässige Nekrose der rechten Seite.
XX	80	1	$^1/_{500}$	400,0	Nekrose der Bauchoberschenkelgegend.

Ein Blick auf diese Zusammenstellung zeigt, dass das Werden der Immunität nicht etwa in gleichmässiger Weise, entsprechend den Vorstellungen, die wir uns a priori von dem Wesen der Gewöhnung gemacht haben, erfolgt. Wir sehen, dass, während in den ersten vier Tagen nichts von erhöhter Widerstandsfähigkeit, am fünften eine

noch ins Gebiet der Fehlerquelle fallende Andeutung davon vorhanden ist, plötzlich am 6. Tage eine ausgesprochene Immunität einsetzt, die schon die relativ bedeutende Höhe des 13fachen erreichen kann.

Von da ab entwickelt sich die Immunität unter dem Einfluss systematisch gesteigerter Dosen in progressiver Weise, so dass unter günstigen Umständen schon am 21. Tage der überraschend hohe Resistenzwerth von 400 erreicht werden kann. Wollte man die Ergebnisse dieser Versuchsreihe graphisch darstellen, so würde sich eine Curve mit steil aufstrebendem Schenkel ergeben. Ueber den weiteren Verlauf dieser Curve stehen mir fortlaufende zahlenmässige Bestimmungen nicht zu Gebote. Jedoch möchte ich aus dem Umstande, dass ich selbst durch die Verfütterung grosser Dosen nicht über die Immunität 1000 hinausgelangt bin, und auf Grund der gleich zu erwähnenden Versuche mit gleichmässiger Zuführung kleiner Dosen annehmen, dass der steil aufsteigende Schenkel sich bald mehr abflacht und nunmehr in einer der Abscissenaxe parallelen Richtung verläuft. Es würde also die Curve der Immunität, wie sie durch Fütterung entsteht, etwa dem Typus der Parabel entsprechen.

Der auffälligste Befund, der mich zumeist überrascht hat, ist das plötzliche, ich möchte sagen, kritische Hervortreten der Immunität am 6. Tage. Unwillkürlich wird man zu der Vermuthung geführt, dass der kritische Abfall des Fiebers bei so vielen Krankheiten, der, wie bei Pneumonie und Masern, häufig am Ende der ersten Woche erfolgt, auf einen ähnlichen Vorgang, einen kritischen Eintritt der Immunität zurückzuführen sei. Entsprechende Erfahrungen sind übrigens bei den so zahlreichen Immunisirungsversuchen, z. B. bei Bacillus pyocyaneus, beim Vibrio Metschnikoff u. a. gemacht worden; auch hier hat man sich überzeugt, dass die Immunität nicht sofort, sondern erst nach dem Verlaufe einer bestimmten Zeit manifest wurde. Aber diese Versuche, bei denen es sich um ganz complicirte Gemenge bacteritischer Stoffwechselproducte handelt, entbehren zumeist der Eindeutigkeit, um so mehr, als ja Carl Fränkel nachgewiesen hat, dass bei der Diphtherie eine in der Culturflüssigkeit enthaltene ungiftige Albumose die Immunisirung veranlasst. In dieser Beziehung dürften die vorliegenden Versuche, die mit einem einheitlichen, wohlcharakterisirten Körper angestellt sind, zur Klärung der Frage einen erwünschten Beitrag liefern.

Eine andere Frage, deren Lösung mir von praktisch-therapeutischen Gesichtspunkten aus interessant war, bot sich darin, ob zur Erzielung hoher Immunitätsgrade die Verwendung grosser Dosen

durchaus nothwendig sei, oder ob man mit kleinen, aber dafür lang fortgesetzten Dosen dasselbe erreichen könne. Ich habe daher vom 20. März ab eine Zahl von Mäusen mit Cakes gefüttert, die einen constanten Gehalt von 0,003 Ricin enthielten. Es zeigte sich nun, dass schon am 24. Mai eine Immunität von etwa 200 erreicht war, die jedoch trotz weiterer Fütterung nicht anstieg, indem am 11. Juli eine Injection von $^1/_{750}$, d. h. das 266fache des tödtlichen Quantums, den Tod mit nur ganz geringer Verzögerung herbeiführte. Es hat somit die Immunitätshöhe trotz der Andauer der Fütterung, im Laufe von sieben Wochen einen weiteren Zuwachs nicht erfahren.

Aehnliche Versuche habe ich mit noch kleineren Dosen, nämlich mit $^1/_3$ mg angestellt. Eine kleinere Anzahl Mäuse wurde fast drei Monate hindurch, zwar nicht ganz continuirlich, aber im Ganzen doch 68 Tage mit der genannten kleinen Menge verfüttert. Als nach Ablauf dieser Periode die Probeinjectionen an 4 Mäusen gemacht wurden, ergab sich, dass $^1/_{3000}$ in typischer Weise nach 2 Tagen den Tod herbeiführte, $^1/_{6000}$, allerdins unter ziemlich starker Induration, $^1/_{10000}$ mit kaum nennenswerther Induration und $^1/_{15000}$ ganz glatt ertragen wurden. Die erzielte Immunität war also eine immerhin noch erhebliche, etwa 30fache. Es steht somit, wie diese Versuchsreihen in klarer Weise zeigen, das jeweilig erreichte Immunitätsmaximum in einem bestimmten Verhältnisse zur verwandten Dosis, wobei zu bemerken ist, dass die kleinen Dosen relativ grössere Wirkung erweisen als grosse und sehr grosse.

Es war nun weiterhin nothwendig, festzustellen, ob die Immunität eine kurz vorübergehende Eigenschaft sei, oder ob sie eine dauernde Erungenschaft des Organismus darstelle. Zur Entscheidung dieser Frage standen mir einige wenige Mäuse zur Verfügung die im Laufe des Juli v. J. durch 4 Wochen hindurch in progressiver Weise ricinisirt waren, und deren Immunität, auch bei niedrigster Schätzung, damals sicher weit über 200 betragen hatte. Am 12. Februar d. J., also nach $6^1/_2$ Monaten, wurde bei 3 von diesen Mäusen eine dicke Paste von Ricin mit Hülfe eines Dachshaarpinsels in den Conjunctivalsack eingestrichen. Alle 3 Mäuse ertrugen diesen Eingriff anstandslos, während alle 3 Controllmäuse am 15. Februar, also 3 Tage nach der Pinselung, unter den typischen Ricinbefunden zu Grunde gingen. Aus diesem Augenversuch folgt ohne weiteres, dass auch nach diesem langen Zeitraum die Mäuse eine hohe Ricinfestigkeit besessen haben müssen. Zahlenmässig kann ich jedoch die Höhe derselben nicht bestimmen und nur angeben, dass dieselbe am 10.

März, also nach $7^1/_2$ Monaten, weit über 50 betragen haben muss, indem an diesem Tage eine Maus eine Injection von $^1/_{4000}$ ohne weiteres überstand. Ich habe die Absicht, diese Versuche weiter zu führen, um über die definitive Dauer der Immunität genauere Bestimmungen machen zu können.

Aus den gegebenen Schilderungen geht hervor, dass die Ricinfestigkeit sich in vielen Punkten, insbesondere durch die Schnelligkeit der Entwickelung, durch das kritische Einsetzen, sowie durch die ausserordentliche Höhe von den Vorgängen einfacher Gewöhnung scharf unterscheidet und in allen diesen Eigenschaften Uebereinstimmung mit demjenigen Verhalten aufweist, das wir bei den Infectionskrankheiten als Immunität bezeichnen. Nachdem von Behring und Kitasato die fundamental wichtige Entdeckung gemacht worden war, dass die Immunität bei Diphtherie und Tetanus auf die Fähigkeit des Blutes, die Giftwirkung zu paralysiren, zurückzuführen sei, war es geboten, auch die Ricinfestigkeit nach dieser Richtung hin zu prüfen. In der That gelang es mir, nachzuweisen, dass im Blut ricinimmuner Thiere ein antitoxischer Körper, der als Antiricin bezeichnet werden möge, vorhanden sei, der die Giftwirkung des Ricins vollkommen aufhebt. Im Anschluss an die Versuche von Behring und Kitasato habe ich zunächst constatirt, dass durch die Beimengung des Blutes hochimmuner Mäuse Ricinlösungen von $^1/_{40000}$, also das 5fache der tödtlichen Dosis, ohne jede Reaction ertragen werden. Dafür, dass hierbei die Ricinwirkung in der That vollkommen aufgehoben sei, spricht in beredtester Weise die Thatsache, dass der Eingriff auch nicht die geringste locale Reizung verursachte. Es liess sich weiterhin leicht constatiren, dass die Einspritzung des Blutes ricinfester Thiere — Mäuse, Kaninchen — den Versuchsthieren Immunität zu verleihen im Stande ist. Die Höhe derselben wird natürlich abhängen von der Immunität des blutliefernden Thieres, d. h. dem Reichthum desselben an Antiricin, und der Menge der zugeführten Flüssigkeit. Die höchste Immunität, die ich auf diese Weise bis jetzt, im Stadium der ersten Versuche, erzielt habe, ist keine sehr hohe, nämlich eine 40fache. Jedoch zweifle ich nicht, dass ich bei der Verwendung von mir jetzt zur Verfügung stehenden Kaninchen vom Immunitätsgrad 5000 zu weit höheren Stufen gelangen werde. Ueber die Dauer der durch die präventive Injection hervorgerufenen Immunität kann ich definitive Angaben noch nicht machen; jedenfalls hat sich ergeben, dass unter allen Umständen das Antiricin sich im Körper relativ lange erhält. So constatirte ich, dass Mäuse, denen durch die Schutzinjection eine nur geringgradige, von mir

höchstens als 10fach taxirte Immunität verliehen war, noch nach 24 Tagen die 5fache tödtliche Dosis, allerdings nicht ohne das Eintreten starker Indurationen, ertrugen. Dagegen führte nach weiteren elf Tagen die 3fach tödtliche Dosis den Tod herbei. Es ist wohl anzunehmen, dass die Dauer dieser Immunität keine bestimmte ist und von der Menge eingeführten Antiricins direkt abhängt.

Experimentelle Untersuchungen über Immunität.

II. Ueber Abrin.

Deutsche medicinische Wochenschrift 1891, No. 44.

Kurze Zeit, nachdem Wecker im Jahre 1882 den Jequirity-Infus in die Therapie der Augenheilkunde eingeführt hatte, erhob sich ein lebhafter Streit über die Ursachen der hierdurch bewirkten schweren Augenentzündung. Man überzeugte sich bald, dass diese Ophthalmie nicht durch eine besondere Art von Jequiritybacillen (Sattler), sondern durch ein in dieser Bohne enthaltenes wirksames Princip erzeugt werde, welches unter der Aegide von Robert Koch (gelegentlich der indischen Cholera-Expedition) von Warden und Waddell als Eiweisstoff erkannt wurde. Die Erkenntniss der physiologischen Wirkung dieses Körpers, des Abrins, in hervorragender Weise gefördert zu haben, ist wiederum das Verdienst des so vielseitigen Dorpater pharmakologischen Instituts.

Die folgenden Angaben entnehme ich einem kurzen Vortrage Kobert's und der ausführlichen Arbeit seines Schülers Hellin.[1]) Es stellt hiernach das Abrin eine höchst giftige Albumose dar, die in ihren Wirkungen mit dem Ricin die grösste Aehnlichkeit hat. Die Grundwirkung beider besteht in der Fähigkeit, das Blut in eigenartiger Weise zu coaguliren und hierdurch multiple Thrombosen, insbesondere der Darmgefässe, hervorzurufen. Der Sectionsbefund ist genau derselbe, gleichviel ob es sich um Ricin oder um Abrin handele. Gemeinschaftlich ist beiden ferner die Wirkung auf die Schleimhaut des Auges, und die Eigenschaft, unter dem Einfluss ver-

---

[1]) Diese Untersuchung, welche zunächst als Dissertation erschienen ist, wird in dem VIII. Bande der Arbeiten des Dorpater pharmakologischen Instituts (Verlag von Enke) znm Abdruck gelangen. Die Untersuchung von Stillmark über Ricin befindet sich, wie ich nachträglich bemerken möchte, im dritten Hefte derselben Sammlung.

dauender Fermente — Pepsin, Trypsin — in ungiftige Stoffe überzugehen. Auf Grund dieser weitgehenden Uebereinstimmungen hat man zeitweise, wie es scheint, im Dorpater Institut an die Möglichkeit einer Identität beider Stoffe gedacht. Nach der neuesten Publication Hellin's ist dieser Standpunkt jetzt verlassen, und hält man zur Zeit beide Körper zwar für äusserst ähnlich, aber nicht mehr für identisch.

Hatte so die pharmakologische Untersuchung bislang keine scharfen Unterschiede zwischen beiden Körpern feststellen können, so muss ich es als einen günstigen Umstand betrachten, dass sich bei meinen Versuchsthieren ganz erhebliche Differenzen ergeben haben, die es nothwendig erscheinen lassen, Ricin und Abrin als durchaus verschiedene Körper anzusehen.

Was zunächst die allgemeine Toxicität des Abrin anbetrifft, so ergiebt sich dieselbe aus folgender kleinen Zusammenstellung einer Reihe von Versuchen, die mit einem Merck'schen Präparat angestellt wurden, das nach eigener Analyse 21,5 % Asche und 29,4 % Wasser enthielt, somit genau zur Hälfte aus dem wirksamen Princip bestand. Zur Erläuterung der Tabelle möchte ich noch einmal bemerken, dass nach wie vor auf 20 g Lebendgewicht 1 ccm Injectionsflüssigkeit gewählt wurden.

No.	Gewicht der Maus	Injectionslösung	Tod nach Tagen	Bemerkungen
1	7 g	1 : 25 000	3 Tage	
2	15 g	1 : 25 000	3 Tage	
3	7 g	1 : 50 000	4 Tage	
4	15 g	1 : 50 000	4 Tage	
5	7 g	1 : 75 000	4 Tage	Bei Ricin würde der Tod innerhalb der ersten 36—60 Stunden erfolgt sein.
6	15 g	1 : 75 000	4 Tage	
7	7 g	1 : 100 000	6 Tage	
8	15 g	1 : 100 000	6 Tage	
9	12 g	1 : 100 000	6 Tage	
10	12 g	1 : 150 000	2 Wochen	Nach starker Induration (secundärer Tod).
11	12 g	1 : 200 000	10 Tage	Nach furchtbarer Induration.
12	12 g	1 : 300 000	—	Necrose.
13	12 g	1 : 450 000	—	Induration: starke Enthaarung.
14	12 g	1 : 600 000	—	Starke Enthaarung.
15	12 g	1 : 800 000	—	Starke Enthaarung.

Man ersieht hieraus, dass das Merk'sche Abrin entschieden weniger toxisch wirkt als das von mir verwandte Ricin, indem erst Lösungen von 1 : 100 000 die absolut tödtliche Dosis darstellen (beim Merk'schen Ricin 1 : 200 000). Dass auch erheblich schwächere

Lösungen 1 : 400 000 ad 1 : 500 000 gelegentlich tödtlich wirken können, wird nach dem im 1. Theil schon Gesagten nicht überraschen.

Weit erheblicher sind dagegen die Unterschiede, wie sie sich bei der Verfütterung der Präparate ergeben; es stellt sich nämlich hier heraus, dass im Gegensatz zum Ricin, welches in Dosen von 0,035 p. Cakes im Laufe der ersten 5—6 Tage, in stärkeren (etwa von 0,2) binnen 24—36 Stunden den Tod herbeiführt, das Abrin weit weniger und weit später toxisch wirkt. So trat bei einer Maus, die von Anfang an 0,24 Abrin pro Cake erhielt, trotz weiterer Steigerung der Tod erst am 7. Tage ein (bei einer Enddosis von 0,4!). Ob diese auffällig geringere Wirksamkeit des Abrin auf eine vollkommenere Verdauung oder auf weniger günstige Resorptionsverhältnisse zurückzuführen sei, mag hier unentschieden bleiben. Jedenfalls sehe ich in dieser constanten Differenz einen erheblichen Unterschied beider Eiweisskörper.

Mehr beiläufig möchte ich noch erwähnen, dass ich bei diesen Versuchen, sowohl bei subcutaner als bei stomachaler Zuführung, die hämorrhagische Quote, insbesondere die Darmblutungeu, die ich bei Ricin so häufig und in so ausgedehntem Maasse beobachten konnte, so gut wie immer vermisst habe. In dieser Beziehung differiren die weissen Mäuse offenbar von den anderen Versuchsthieren, da Kobert und seine Schüler, ebenso Martin und Wolffenden bei ihren Versuchen an anderen Thierspecies Blutungen als charakteristischen Befund angeben.

Was nun den localen Effect der Injection anbetrifft, so kann ich der Angabe Hellins, dass das Abrin keine localen Reizerscheinungen bewirke, nicht zustimmen; bei meinen Experimenten fand ich so gut wie ausnahmslos ausgedehnte Indurationen, die bei der strict beobachteten Asepsis nur auf die activen Eiweisskörper bezogen werden konnten. Dagegen habe ich Necrosen, die beim Ricin in der Mehrzahl der Fälle eintreten und häufig sehr ausgedehnte Gebiete umfassen, nur als seltene Ereignisse constatiren können.

Dafür bieten die Abrinversuche als ein Novum einen Haarausfall, der zunächst in der Peripherie des Injectionsgebietes beginnt und von da nach dem Centrum fortschreitet, bis schliesslich die ganze Region eine vollkommene, übrigens nur vorübergehende Kahlheit aufweist. So wurde in den Versuchen No. 13, 14, 15 der Tabelle nach zehn Tagen eine das Injectionsgebiet begrenzende, schmale, periphere Enthaarungszone beobachtet, die sich in den nächsten acht Tagen über das ganze Injectionsgebiet ausdehnte. Die Restitution

setzte unmittelbar darauf ein und war im Laufe der nächsten vierzehn Tage beendet.

Während wir bisher in allen Beziehungen eine geringere Wirksamkeit des Abrin gegenüber dem Ricin constatirten, finden wir das umgekehrte Verhältniss bei den Augenversuchen. Abrinlösungen von 1 : 800 können, in den Conjunctivalsack eingepinselt, bei empfindlicheren Thieren schon ganz ausgesprochene Entzündung hervorrufen, die allerdings ohne bleibende Folgen ist; doppelt so starke Lösungen, die beim Ricin gewöhnlich anstandslos ertragen wurden, bedingen dagegen meistens schon schwere Entzündung, welche oft bleibende Cornealtrübungen, ja selbst vollkommene Zerstörung des Auges zur Folge haben. Bei Verwendung noch stärkerer Lösungen (1 : 100 — 1 : 50), die in der Regel den Verlust des Auges bedingen, sind die primären Entzündungserscheinungen bei den beiden Stoffen wesentlich die gleichen; nur schien es, als ob die entzündliche Schwellung, die oft sich über beide Gesichtshälften verbreitet, beim Abrin doch noch ausgesprochener wäre. In einer späteren Periode treten allerdings constante Unterschiede auf, indem, wie Herr Dr. Lazarus fand, zunächst in der Lidgegend eine Enthaarung beginnt, die sich von hier weiter verbreitet und unter Umständen ganz ausgedehnte Flächen der Gesichts- und Kopfhaut einnehmen kann. Diese Wirkung, die, wie erwähnt, auch bei den subcutanen Versuchen zu Tage trat, können wir nicht als eine einfache Folge der Entzündung auffassen, da sie ja sonst in gleicher Weise auch beim Ricin hätte auftreten müssen. Besonders aber spricht gegen die entzündliche Natur des Vorgangs, dass wir bei einigen, im Anfange unserer immunisirenden Behandlung stehenden Mäusen denselben haben beobachten können, ohne dass die geringsten Entzündungserscheinungen vorangegangen wären. Es handelt sich also hier um eine dem Abrin eigenthümliche specifische Wirkung auf den Haarboden.

Aus dieser Darlegung dürfte die Nothwendigkeit abzuleiten sein, Ricin und Abrin als zwei durchaus verschiedene Substanzen zu betrachten, da diese genau genommen bei unseren Versuchsthieren auch nicht in einem einzigen Punkte völlige Uebereinstimmung zeigen.

Ich habe nun festgestellt, dass es nach der früher beschriebenen Fütterungsmethode gelingt, Thiere auch gegen Abrin zu immunisiren. Nach den ausführlichen Erörterungen der ersten Arbeit erübrigt es sich, auf die Versuche selbst genau einzugehen, und dürfte es ausreichen, wenn ich die Resultate derselben hier kurz zusammenfasse:

Abrinfeste Thiere sind von ausserordentlicher Widerstandsfähig-

keit gegenüber den allgemeinen und localen Wirkungen des Giftes. Die allgemeine Immunität erhellt aus der Unschädlichkeit von vielfachen Mengen der tödtlichen Dosis, gleichviel, ob bei stomachaler oder subcutaner Anwendung. Die Höhe derselben kann, nach Ausweis der Subcutanversuche, den Werth von 400 erreichen. Die locale Immunität tritt, entsprechend dem bei Ricin gesagten, am Auge, im subcutanen Bindegewebe und am Haarsystem zu Tage. Am Auge ist leicht absolute Immunität zu erhalten, indem man — schon nach wenig Wochen der systematischen Fütterung — ohne den geringsten Nachtheil einen dicken mit 10prozentiger Kochsalzlösung hergestellten Abrinbrei in den Conjunctivalsack einstreichen kann. Dagegen ist sie für das subcutane Bindegewebe eine begrenzte, indem bei stärkerer Concentration als 1 : 1000 bis 1 : 500 Indurationen vorläufig nicht ganz vermieden werden konnten. Desgleichen fällt die specifische Wirkung, welche das Abrin auf das Haarsystem ausübt, bei höher immunisirten Thieren in Fortfall.

Alle diese Erscheinungen beruhen, wie sich leicht nachweisen lässt, darauf, dass im Blute ein Körper — das Antiabrin — vorhanden ist, welcher die Wirkungen des Abrin vollkommen paralysirt — wahrscheinlich durch Zerstörung dieses Körpers.

Naturgemäss musste sich nun die Frage aufdrängen, ob diese beiden Immunitäten, diejenige des Ricin und die des Abrin, in irgend einer wechselseitigen Beziehung zu einander ständen. Wir haben diese Frage ziemlich eingehend geprüft und können mit Sicherheit behaupten, dass irgend ein Vicariiren nicht stattfindet. Ricinfeste Thiere sind gegen Abrin so empfindlich, wie völlig normale: ebenso abrinfeste gegen Ricin. Von der eingehenderen Schilderung der diesbezüglichen Augen- und Injectionsversuche will ich absehen und nur einen einzigen Versuch hier anführen. Bei einem Kaninchen, welches durch tägliche Ricininstillationen ins Auge soweit gebracht war, dass es zuletzt Tag für Tag anstandslos beliebige Mengen festen Ricins in die Conjunctiva gepulvert ertrug, erkrankte sofort mit heftiger Entzündung, als ihm eine Abrinlösung von der Stärke 1 : 10000 ins Auge geträufelt wurde. Es wäre wohl kaum denkbar, einen schlagenderen Beweis dafür zu erbringen, dass Antiabrin und Antiricin zu einander keinerlei Beziehungen haben. Es folgt aber auch hieraus, dass auch die sonst so ähnlichen Ausgangsstoffe, welche die Bildung zweier verschiedener Antikörper bedingen, selbst durchaus verschieden sind.

Im Anschlusse an diese Darlegungen will ich mir noch einen Hinweis darauf erlauben, dass die geschilderten Beobachtungen wohl für die praktische Ophthalmologie nicht eines gewissen Interesses entbehren. Ich halte es für ganz sicher, dass, wenn man mit dünnen Lösungen von Abrin resp. Ricin vorgeht und dieselben langsam und vorsichtig steigert, man jede ernste Gefahr für das Auge vermeiden könnte, ohne den Heileffect zu beeinträchtigen. Wenigstens konnte ich bei meinen Kaninchen pannöse Trübungen relativ schnell sich aufhellen, Ulcera rasch verschwinden sehen. Was die Dosirung anbetrifft, so möchte ich rathen, beim Menschen mit ganz schwachen Lösungen, etwa $^1/_{500000}$ anzufangen und die Steigerungen nur allmählich vorzunehmen. Sollten im Laufe der Behandlung Reizerscheinungen auftreten, so ist das ein Hinweis, dass die Steigerungen zu rasch erfolgt sind; es gilt dann, wieder zu dünneren Lösungen zurückzugehen und noch langsamer vorzugehen. Es würde sich doch empfehlen, auf diesem rationellen Wege, der ohne jedes Bedenken ist, die wegen der grossen Gefahren des Abrin verlassenen Heilversuche von neuem aufzunehmen und sie eventuell auch auf Ricin auszudehnen.

Zum Schlusse möchte ich noch kurz erwähnen, dass ich ähnliche Versuche noch mit einer dritten Phytalbumose, dem von Power und Cambier dargestellten, von Kobert geprüften Ferment der Akazienrinde, dem Robin[1]), angestellt habe. Auch gegen diese im Vergleich zu Ricin und Abrin allerdings schwach wirkende Toxalbumose gelang es mir leicht, Mäuse und Kaninchen zu immunisiren.

---

[1]) Für die gütige Ueberlassung dieses kostbaren Körpers bin ich Herrn Dr. W. Merck zu tiefem Danke verpflichtet.

Bayerische Staatsbibliothek München

Peter Greiner
Buchbinderei
München 15

Bayerische StaatsBibliothek
Münchener DigitalisierungsZentrum Digitale Bibliothek

Ehrlich, Paul,

Constitution, Vertheilung und Wirkung chemischer Körper aeltere und neuere Arbeiten

Leipzig 1893

Chem. 430 e
urn:nbn:de:bvb:12-bsb11582570-9